

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

21.04.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 3月10日

REC'D 09 JUN 2000

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第062806号

WIPO

PCT

出願人
Applicant(s):

第一製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 5月26日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦

【書類名】 特許願

【整理番号】 G99031001A

【提出日】 平成11年 3月10日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 竹村 真

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 高橋 寿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 川上 勝浩

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 武田 聰之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 宮内 理江

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 鈴木 正

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

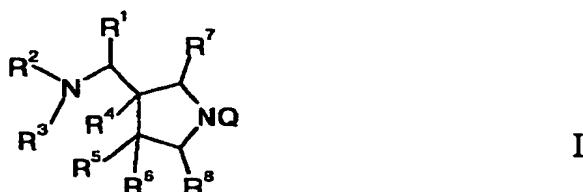
【書類名】 明細書

【発明の名称】 芳香族置換基置換アミノメチルピロリジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式(I)で表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物

【化1】



(式中、R¹は、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよく、

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有してもよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有してもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基か

ら選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、
 R^2 および R^3 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

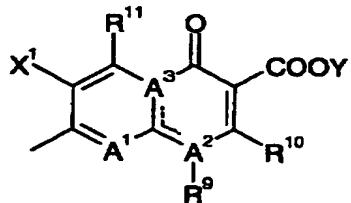
R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、

Qは、下記式で表わされる部分構造を表わす。

【化2】



[式中、 R^9 は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、

R^{10} は、水素原子、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

この R^{10} と上記の R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもいてもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換

基として有していてもよい。

R^1 は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよい。

X^1 は、ハロゲン原子、または水素原子を表わし、

A^1 は、窒素原子、または式 (II)

【化3】



(式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

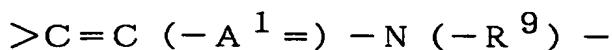
このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

さらにこの X^2 と上記の R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。

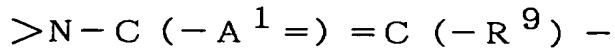
A^2 および A^3 は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、 A^2 および A^3 とこれらが結合している炭素原子とは、部分構造

【化4】



または部分構造

【化5】

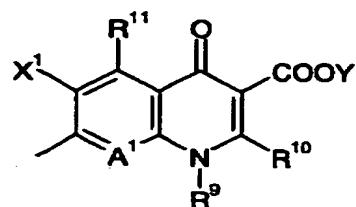


を形成する。

Yは、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基を表わす。】

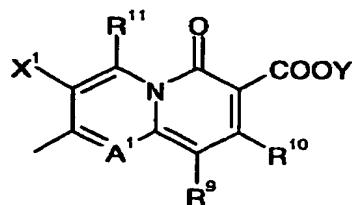
【請求項2】 式(I)において、Qが、式

【化6】



または式

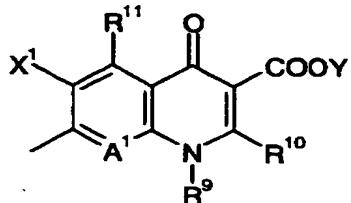
【化7】



(式中、A¹、R⁹、R¹⁰、R¹¹、X¹およびYは、先の定義と同じである。)

で表わされる構造のQとなった化合物である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項3】 式(I)において、Qが、式
【化8】



(式中、 A^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 および Y は、先の定義と同じである。)

で表わされる構造のQとなった化合物である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項4】 式(I)において、Qが、6-カルボキシ-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-10-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項5】 式(I)において、Qが、8-アミノ-6-カルボキシ-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de] [1, 4]ベンゾオキサジン-10-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項 6】 式 (I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-7-イル基である請求項 1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項 7】 式 (I)において、Qが、3-カルボキシ-8-クロロ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項 1 に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項8】 式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物

、その塩およびそれらの水和物

【請求項9】 式(I)において、Qが、3-カルボキシ-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項10】 式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項11】 式(I)において、Qが、3-カルボキシ-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-ジフルオロメトキシ-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項12】 式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-メチル-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項13】 式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6-フルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項14】 式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6-フルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-8-メチル-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項15】 式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6, 8-ジフルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロー-4-オキソキノリン-7-イル基である請求項1に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項16】 式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基である請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項17】 式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であって、そのアリール基部分が、フェニル基、またはナフチル基である請求項16に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項18】 式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である請求項1から15のいずれか一項に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項19】 式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であって、そのヘテロアリール基部分が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、またはテトラジニル基である請求項18に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項20】 式(I)の化合物が、立体化学的に单一な化合物である請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項21】 R⁹が、ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基である請求項1、2、3、16、17、18、または19に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項22】 ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、1,2-시스-ハロゲノシクロプロピル基である請求項21に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項23】 ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、立体化学的に单一な基である請求項22に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項24】 ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、(1R, 2S)-2-ハロゲノシクロプロピル基である請求項23に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項25】 ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基のハロゲン原子が、フッ素原子である請求項24に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項26】 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が、いずれも水素原子である請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項27】 R^1 が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であるか、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含むところの、5員環、もしくは6員環の、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である請求項26に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物

【請求項29】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする医薬

【請求項30】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする抗菌薬

【請求項31】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする感染症の治療薬

【請求項32】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする疾病の治療方法

【請求項33】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする感染症の治療方法

【請求項34】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを特徴とする医薬の生産方法

【請求項35】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを特徴とする抗菌薬の生産方法

【請求項36】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを特徴とする感染症治療薬の生産方法

【請求項37】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物の医薬の生産のための使用

【請求項38】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物の抗菌薬の生産のための使用

【請求項39】 請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物、その塩、またはそれらの水和物の感染症治療薬の生産のための使用

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本願発明は、医薬、動物薬、水産用薬および抗菌性の保存剤として有用なキノロン系合成抗菌剤に関する。

すなわち本願発明は、キノロン母核の7位、またはそれに相当する位置（例えば、1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン骨格の7位；2, 3-ジヒドロ-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-d]e[1, 4]ベンゾオキサジン骨格の10位等）の置換基の構造が抗菌活性に対して大きく影響するキノロン系合成抗菌薬にあって、優れた抗菌活性を付与することのできる構造である3-[1-アミノ-1-芳香族置換基置換]メチルピロリジン-1-イル基を置換基として有するキノロン誘導体に関し、そして当該化合物を含有する抗菌薬、抗菌性製剤に関する。

さらには、キノロン系合成抗菌薬において、優れた抗菌活性を付与することのできる構造を有し、製造中間体として有用な3-[1-アミノ-1-芳香族置換基置換]メチルピロリジンおよびその保護された化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】

キノロン系合成抗菌剤はノルフロキサシンの発見以来、抗菌活性や体内動態が大きく改善され、ほぼ全身の感染症に有効な化学療法剤に発展し、多くの化合物が臨床の場に共されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

近年、臨床の場ではキノロン系合成抗菌薬に対して低感受性菌が増加しつつある。例えば、グラム陽性菌において、 β -ラクタム系抗生物質に非感受性の黄色ブドウ球菌 (M R S A) や肺炎球菌 (P R S P) 、そしてアミノ配糖体系抗菌薬に非感受性の腸球菌 (V R E) の如くキノロン系合成抗菌薬以外の薬剤に耐性の菌であって、さらにキノロン系合成抗菌剤に低感受性となった菌も増加している。したがって、臨床の場で有効性がさらに高い薬剤が望まれている。

また、非ステロイド系の抗炎症剤との服用によって痙攣が誘発される副作用、あるいは光毒性等の副作用が明らかとなっており、より安全性の高いキノロン系合成抗菌剤の開発も求められている。

【0004】

一方、キノロン系合成抗菌剤の抗菌活性、体内動態および安全性には7位および1位の置換基の構造が大きく関与することが知られている。3-(1-アミノメチル)ピロリジニル基を7位の置換基として有するキノロン誘導体がグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示すことは既に知られている。例えば、7-[3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル]キノロンカルボン酸誘導体 [ジャーナル オブ メディシナルケミストリー, 第29巻, 445頁 (1986年)] である。さらに、3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル基のアミノメチル基上に置換基を有するキノロンカルボン酸誘導体として、7-[3-(1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル]キノロンカルボン酸誘導体 [ジャーナル オブ メディシナルケミストリー, 第36巻, 871頁 (1993年)] 、7-[3-(1-アミノ-1-メチルエチル)ピロリジン-1-イル]キノロンカルボン酸誘導体 [ジャーナル オブ メディシナルケミストリー, 第37巻, 733頁 (1994年)] 、7-[3-(1-アミノアルキル)ピロリジン-1-イル]キノロンカルボン酸誘導体 [ケミカル & ファーマシューティカルブレイン, 第42巻, 1442頁 (1994年)] 等が知られている。

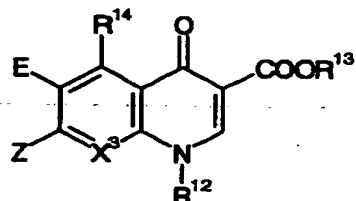
【0005】

しかしながら、従来の3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル基のアミノメチル基上の置換基はアルキル基のみであり、芳香環状の置換基を有する、本願発明に関わるキノロン化合物は知られていない。

さらに、3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル基のアミノメチル基上に環状の置換基を有するキノロンカルボン酸誘導体が例示された文献として、例えば、特表平3-502452号公報があり、これには、化9および化10の一般式で示される化合物の記載がある。しかしながら、ここに記載された3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル基のアミノメチル基上の環状の置換基は、環状アルキル基のみであり、本願発明に関わる3-[1-アミノ-1-芳香族置換基置換]メチルピロリジン-1-イル基に関する開示はない。

【0006】

【化9】

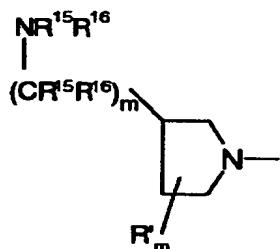


[式中、R¹~R⁴は、1~4個の炭素原子のアルキル、ビニル、ハロアルキル、2~4個の炭素原子のヒドロキシアルキル、3~6個のシクロアルキル、フェニルまたはハロゲン、アルキル、NH₂またはOHにより置換されたフェニルであり、R¹~R⁴は、1~3個の炭素原子の低級の直鎖状、分枝鎖状または環状のアルキルであり、X³は、CH、CF、CCl、CBr、N、CCF₃、CNH₂、CNO₂、CRまたはCOR'（式中、Rは低級アルキルでありそしてR'は水素または低級アルキルである。）である。]

上記式において、Zは、

【0007】

【化10】



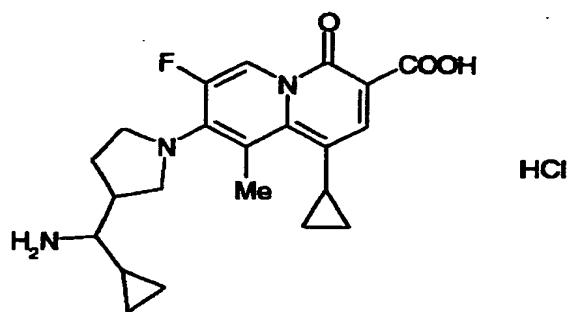
(式中、mは、0から4の整数であり、置換基R¹⁵およびR¹⁶は、それぞれ独立して水素、低級アルキルまたはシクロアルキルである。)である。なお、化9および化10に示す化合物の置換基等の定義は、同じ記号が使用してあっても本願発明化合物とは無関係である。

【0008】

さらに、特表平9-503783号公報には化11の式で示される4H-4-オキソキノリゾン骨格等の2-ピリドンカルボン酸誘導体が開示されている。しかし、ここにも本願発明に関わる3-(1-アミノメチル)ピロリジン-1-イル基のアミノメチル基部分に芳香環状の置換基を有する本願発明に関わるキノロン化合物は例示されていない。

【0009】

【化11】



【0010】

【課題を解決するための手段】

かかる事情に鑑み、本願発明者は優れたキノロン化合物を得るべく、銳意研究した。その結果、全く予想外のこと、次に述べる式(I)で表わされる芳香族

置換基置換アミノメチルピロリジン誘導体、その塩およびそれらの水和物が、薬剤耐性菌を含むグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して幅広い強力な抗菌活性を示すことを見出し本発明を完成した。

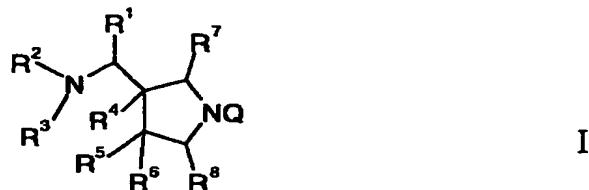
本願発明者は、安全性に優れた2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン骨格の10位、または6-フルオロー-1-[2-(S)-フルオロー-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン骨格の7位に芳香族置換基置換アミノメチルピロリジン誘導体を導入した式(I)に表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物であり、グラム陰性菌とグラム陽性菌のいずれに対しても幅広い優れた抗菌活性を示す。それと共に、本発明以前には予想されなかった、MRSA、PRSPおよびVREを含む薬剤耐性のグラム陽性菌に対しても強力な抗菌力を備えていることを見出したのである。

【0011】

すなわち本発明は、下記の式(I)で表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物に関するものである。

【0012】

【化12】



{式中、R¹は、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよく、

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、炭素数1から6のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭

素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

R^2 および R^3 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

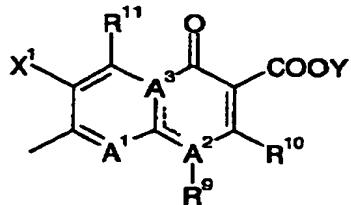
このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、

Qは、下記式で表わされる部分構造を表わす。

【0013】

【化13】



[式中、R⁹は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3から6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシリル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基を表わし、

R¹⁰は、水素原子、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このR¹⁰と上記のR⁹とは、母核の一部を含んで (R¹⁰の結合する炭素原子およびA²を含むようにして。以下同様。) 環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもいてもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。

R¹¹は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシリル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよい。

X¹は、ハロゲン原子、または水素原子を表わし、

A¹は、窒素原子、または式(I)I)

【0014】

【化14】



[式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 5 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1、または 2 の基を置換基として有していてもよく、

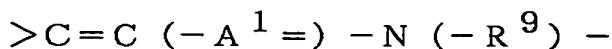
さらにこの X^2 と上記の R^9 は、母核の一部を含んで (X^2 の結合する炭素原子および A^2 を含むようにして。以下同様。) 環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。]

で表わされる部分構造を表わす。

A^2 および A^3 は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、 A^2 および A^3 とこれらが結合している炭素原子とは、部分構造

【0015】

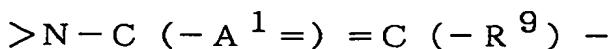
【化15】



または部分構造

【0016】

【化16】



(ここで、『>』は窒素原子または炭素原子へ 2 の結合があることを意味する。以下同様。)

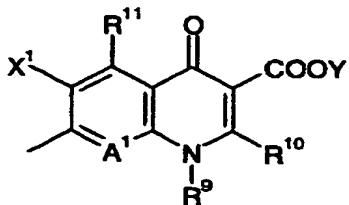
を形成する。

Yは、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、またはフェニルアルキル基（炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基とから構成される）を表わす。】

さらに本発明は、式（I）において、Qが、式

【0017】

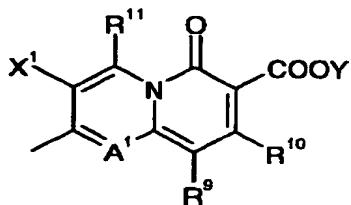
【化17】



または、式

【0018】

【化18】



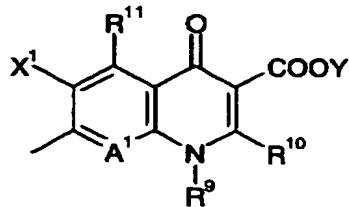
（式中、A'、R^9、R^10、R^11、X'およびYは、先の定義と同じである。）

で表わされる構造のQとなった化合物である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式（I）において、Qが、式

【0019】

【化19】



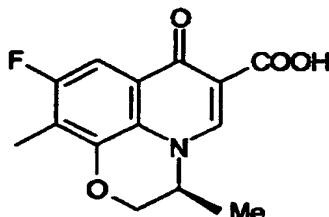
(式中、 A^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 および Y は、先の定義と同じである。)

で表わされる構造の Q となった化合物である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式 (I) において、 Q が、6-カルボキシ-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3- (S) -メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-10-イル基 [次式にこれを示す] :

【0020】

【化20】

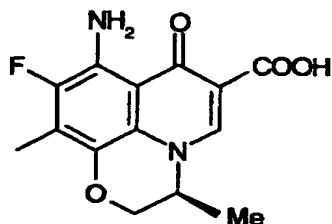


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式 (I) において、 Q が、8-アミノ-6-カルボキシ-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3- (S) -メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-10-イル基 [次式にこれを示す] :

[0 0 2 1]

【化 21】

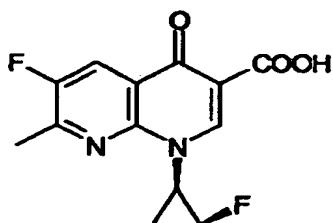


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-7-イル基「次式にこれを示す」：

[0 0 2 2]

〔化22〕

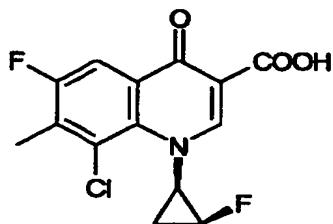


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-8-クロロ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

[0 0 2 3]

【化 2 3】

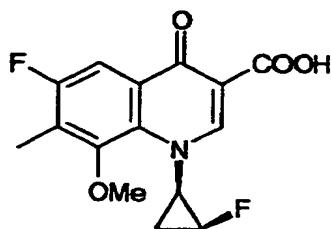


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

【0024】

【化24】

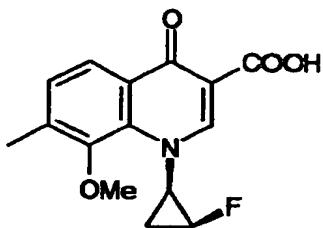


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

【0025】

【化25】

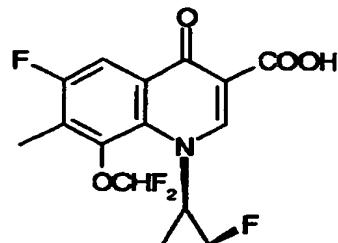


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

[0026]

【化 26】

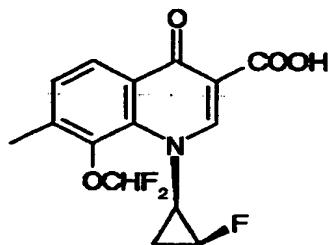


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-ジフルオロメトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基「次式にこれを示す」：

〔0027〕

【化 27】

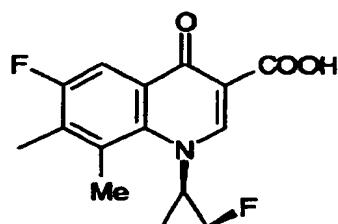


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

[0028]

〔化28〕

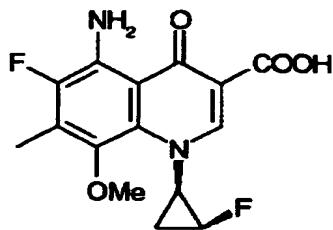


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

【0029】

【化29】

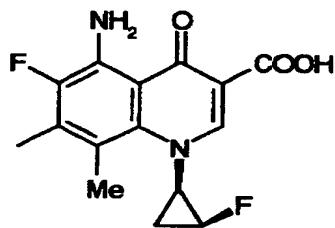


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

【0030】

【化30】

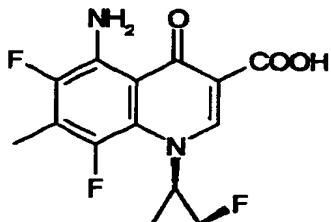


である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、Qが、5-アミノ-3-カルボキシ-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-7-イル基〔次式にこれを示す〕：

【0031】

【化31】



である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であって、そのアリール基部分が、フェニル基、またはナフチル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であって、そのヘテロアリール基部分が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、またはテトラジニル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)の化合物が、立体化学的に单一な化合物である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R⁹が、ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、1, 2-シス-ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、立体化学的に单一な置換基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基が、(1R, 2S) - 2 - ハロゲノシクロプロピル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；ハロゲン原子を置換基として有するシクロプロピル基のハロゲン原子が、フッ素原子である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸が、いずれも水素原子である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

式(I)において、R¹が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であるか、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含むところの、5員環、もしくは6員環の、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R¹が、フェニル基、またはナフチル基である上記の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R¹が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、またはテトラジニル基である上記に記載の化合物、その塩およびそれらの水和物；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする医薬；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする抗菌薬；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有することを特徴とする感染症の治療薬；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする疾病的治療方法；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を投与することを特徴とする感染症の治療方法；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを

特徴とする医薬の生産方法；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを特徴とする抗菌薬の生産方法；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物を有効成分として配合することを特徴とする感染症治療薬の生産方法；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物の医薬の生産のための使用；

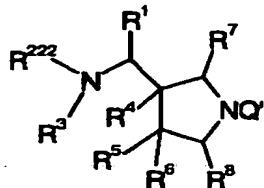
上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物の抗菌薬の生産のための使用；

上記の化合物、その塩、またはそれらの水和物の感染症治療薬の生産のための使用；

次式で表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物；

【0032】

【化32】



[式中、R¹は、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよく

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

R^{222} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表わし、

R^3 は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

ここで R^{222} および R^3 のアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、

Q' は、アミノ基の保護基を意味する。]；

アミノ基の保護基が、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基および置換シリル基類からなる群の基から選ばれる保護基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

アミノ基の保護基が、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類；ベンジルオキシカルボニル

基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類またはアラルキル基類；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基類；からなる群の基から選ばれる保護基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^{222} および Q' が、同一ではない化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよい炭素数6から10のアリール基であってそのアリール基部分が、フェニル基、またはナフチル基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

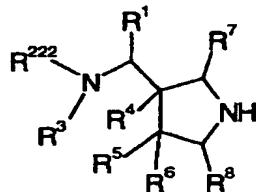
R^1 が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であって、そのヘテロアリール基部分が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、またはテトラジニル基である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が、いずれも水素原子である化32の化合物、その塩およびそれらの水和物；

次式で表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物；

【0033】

【化33】



[式中、R¹は、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよく、

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

R²²²は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表わし、

R³は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

ここで R^{222} および R^3 のアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数 1 から 6 のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる 1 以上の基を置換基として有していてもよく、

R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数 1 から 6 のアルキル基を表わす。]；

アミノ基の保護基が、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基および置換シリル基類からなる群の基から選ばれる保護基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

アミノ基の保護基が、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類またはアラルキル基類；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類；からなる群の基から選ばれる保護基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよい炭素数 6 から 10 のアリール基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよい炭素数 6 から 10 のアリール基であって、そのアリール基部分が、フェニル基、またはナフチル基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^1 が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

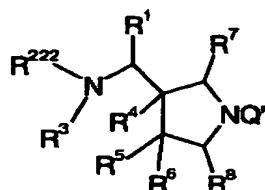
R^1 が、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であって、そのヘテロアリール基部分が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、またはテトラジニル基である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が、いずれも水素原子である化 33 の化合物、その塩およびそれらの水和物；

次式で表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物；

【0034】

【化 34】



[式中、 R^1 は、炭素数 6 から 10 のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含んでいてよく、

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フ

エニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

R^{222} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表わし、

R^3 は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

ここで R^{222} および R^3 のアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

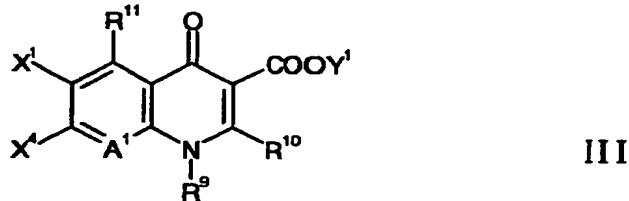
R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わし、

Q'は、アミノ基の保護基を意味する。】

のQ'を除去し、所望により単離精製した後、化合物（III）：

【0035】

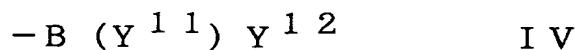
【化35】



[式中、 X^1 は、ハロゲン原子、または水素原子を表わし、 X^4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基、または炭素数が 1 から 3 の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する置換基を表わし、 Y^1 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基、またはフェニルアルキル基（炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成される）であるか、または式 (IV)

【0036】

【化36】



(式中、 $Y^{1\ 1}$ および $Y^{1\ 2}$ は、フッ素原子または炭素数 2 から 4 のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)

で表わされるホウ素含有置換基であり、

R^9 は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R^{10} は、水素原子、または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

このR¹⁰と上記のR⁹とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもいてもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。

R¹¹は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよい。

A¹は、窒素原子、または式(II)

【0037】

【化37】



(式中、X²は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

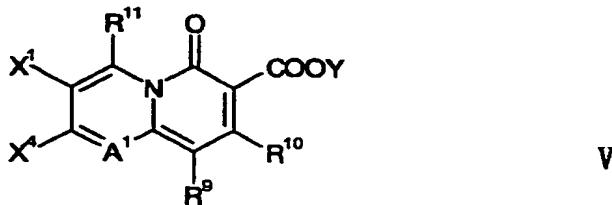
さらにこのX²と上記のR⁹とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するように一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環は炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。】

または式(V)で表わされる化合物：

【0038】

【化38】



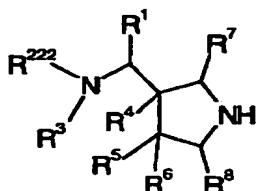
(式中、 X^1 、 X^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 A^1 および Y は、先の定義と同じである。)

とを、塩基存在下に反応させ、さらに所望により脱保護を行うことを特徴とするキノロン化合物の製造方法；

次式で表わされる化合物、その塩、またはそれらの水和物；

【0039】

【化39】



(式中、 R^1 は、炭素数 6 から 10 のアリール基、またはヘテロアリール基を表わすが、

このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含んでいてよく

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 2 から 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2 から 5 のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5 員環、または 6 員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 個から 4 個含む。）からなる群の基から選ばれる 1 以上の

基を置換基として有していてもよく、

このうちのアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

さらにアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

R^{222} は、水素原子、炭素数1から6のアルキル基、またはアミノ基の保護基を表わし、

R^3 は、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、

ここで R^{222} および R^3 のアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、

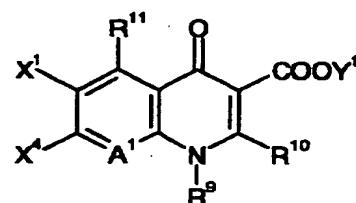
このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよく、

R^7 および R^8 は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わす。)

と、式(III)で表わされる化合物：

【0040】

【化40】



III

[式中、 X^1 は、ハロゲン原子、または水素原子を表わし、 X^4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基、または炭素数が 1 から 3 の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基として機能する置換基を表わし、 Y^1 は、水素原子、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニル基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチル基、3-アセトキシ-2-オキソブチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 7 のアルコキシメチル基、または炭素数 1 から 6 のアルキレン基とフェニル基とから構成されるフェニルアルキル基であるか、または式 (IV)]

【0041】

【化41】



(式中、 Y^{11} および Y^{12} は、フッ素原子、または炭素数 2 から 4 のアルキカルボニルオキシ基を表わす。)

で表わされるホウ素含有置換基であり、

R^9 は、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 3 から 6 の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、または炭素数 1 から 6 のアルキルアミノ基を表わし、

R^{10} は、水素原子、または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすが、

この R^{10} と上記の R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するよう于一体化してもよいが、このようにして形成された環は、硫黄原子を環の構成原子として含んでもいてもよく、さらにこの環は、炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。

R^{11} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のア

ルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表わすが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の置換基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよい。

A^1 は、窒素原子、または式(II)

【0042】

【化42】



(式中、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、

このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよく、

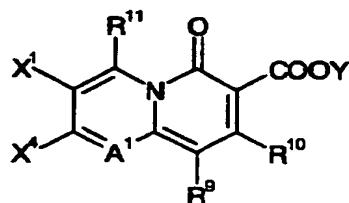
さらにこの X^2 と上記の R^9 とは、母核の一部を含んで環状構造を形成するよう于一体化してもよいが、このようにして形成された環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を環の構成原子として含んでいてもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。)

で表わされる部分構造を表わす。】

または式(V)で表わされる化合物：

【0043】

【化43】



(式中、 X^1 、 X^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 A^1 および Y は、先の定義と同じである。)

とを、塩基存在下に反応させ、さらに所望により脱保護を行うことを特徴とするキノロン化合物の製造方法；
等に関するものである。

【0044】

【発明の実施の態様】

本願発明の式 (I) で表わされる化合物の置換基について述べる。

置換基 R^1 は、芳香族置換基 (aromatic substituent) である。本願発明化合物の特徴はこの位置に芳香族置換基が存在することにある。この芳香族置換基は、炭化水素系 (アリール基)、複素環系 (ヘテロアリール基) のいずれであってもよい。炭化水素系の場合には単環式、または双環式のいずれでもよい。複素環系の場合も、単環式、または双環式であってよい。複素環系単環式の場合、5員環、または6員環であり、複素環系双環式の場合は、ベンゾ縮合環系、またはそれ以外であって、6-5縮合環系、または6-6縮合環系のものを挙げることができる。また、複素環系の場合において、含まれる異原子としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれる1個から4個である。

【0045】

すなわち置換基 R^1 は芳香族置換基であって、炭素数6から10のアリール基、またはヘテロアリール基を表わす。

ここで、ヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含んでいてよい。

これらのアリール基およびヘテロアリール基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基 (5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個か

ら4個含む。) からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有してもよい。

【0046】

このうちの(アリール基、またはヘテロアリール基上の置換基としての)アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アシル基、フェニル基およびヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1から6のアルコキシル基および炭素数1から6のアルキルチオ基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有してもよい。

またアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有してもよい。

【0047】

ここで炭素数6から10のアリール基としては、フェニル基、ペンタレニル基、ナフチル基、アズレニル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基および2-ナフチル基である。

窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む、5員環、または6員環のヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、テトラジニル基等を挙げることができる。これらのうちで好ましくは、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、2-イミダゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジル基、4-ピリミジル基、5-ピリミジル基、3-ピリダジニル基を挙げることができる。さらに好ましいものとして、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、2-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、2-イミダゾリル基、2-ピリジル基、4-ピリジル基を挙げができる。

【0048】

アリール基およびヘテロアリール基の環上の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数2から6のアルコキシカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（このヘテロアリール基は、5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から選ばれものでよい。これらのうちでは、アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルバモイル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基が好ましく、特に好ましい置換基は、アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基である。

【0049】

アリール基およびヘテロアリール基の環上の置換基としてアルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基が好ましい場合である置換アリール基および置換ヘテロアリール基について述べる。

【0050】

アリール基およびヘテロアリール基がアルキル基を置換基として有する場合、このアルキル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基および第三級ブチル基である。

このアルキル基がハロゲン原子を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。また、フッ素原子の数は、モノ置換からパーカルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を例示することができる。

アルキル基が水酸基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。水酸基の置換位置は特に

限定されないが、アルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。

アルキル基がアルコキシル基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルコキシル基の置換位置は特に限定されないが、アルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルコキシル基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

アルキル基がアルキルチオ基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルチオ基の置換位置は特に限定されないが、アルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。

【0051】

上記のような『置換基を有していてもよいアルキル基』を置換基として有するアリール基およびヘテロアリール基において、そのアルキル基の数は、モノ置換からパーアルキル置換までのいずれでもよい。パーアルキル置換の場合、アルキル基は同一でも異なっていてよい。さらにはアルキル置換アリール基が好ましく、特にモノー、ジー、トリアルキル置換フェニル基が好ましい。

【0052】

アリール基およびヘテロアリール基がアルコキシル基を置換基として有する場合、アルコキシル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメトキシル基、エトキシル基である。

【0053】

このアルコキシル基がハロゲン原子を置換基としてさらに有する場合、アルコキシル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としては、フッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメトキシル基、ジフルオロメトキシル基、トリフルオロメトキシル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基等を例示することができる。

アルコキシル基が水酸基を置換基としてさらに有する場合、アルコキシル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。水酸基の置換位置はいずれであってもよいが、アルコキシル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルコキシル基としては炭素数3までのものがよく、1-ヒドロキシエトキシル基、2-ヒドロキシエトキシル基、2-ヒドロキプロポキシル基、3-ヒドロキシプロポキシル基等が好ましい。

アルコキシル基がアルコキシル基を置換基としてさらに有する場合、アルコキシル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルコキシル基の置換位置はいずれであってもよいが、アルコキシル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルコキシル基を有するアルコキシル基としてはアルコキシエトキシル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、2-メトキシエトキシル基、2-エトキシエトキシル基を挙げることができる。

アルコキシル基がアルキルチオ基を置換基としてさらに有する場合、アルコキシル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルチオ基の置換位置はいずれであってもよいが、アルコキシル基の末端の

炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルキルチオ基を有するアルコキシリ基としてはアルキルチオエトキシリ基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、2-メチルチオエトキシリ基、2-エチルチオエトキシリ基を挙げることができる。

【0054】

上記のような『置換基を有していてもよいアルコキシリ基』を置換基として有するアリール基、またはヘテロアリール基において、アルコキシリ基の数は、モノ置換からパーアルコキシリ置換までのいずれでもよい。パーアルコキシリ置換の場合、アルコキシリ基は同一でも異なっていてよい。さらにはアルコキシリ置換アリール基が好ましく、特にモノー、ジー、トリアルコキシリ置換フェニル基が好ましい。

【0055】

アリール基およびヘテロアリール基がアルキルチオ基を置換基として有する場合、アルキルチオ基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

【0056】

アルキルチオ基がハロゲン原子を置換基としてさらに有する場合、アルキルチオ基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としては、フッ素原子が好ましい。また、フッ素原子の数は、モノ置換からパフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ基等を例示することができる。

アルキルチオ基が水酸基を置換基としてさらに有する場合、アルキルチオ基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。水酸基の置換位置はいずれでもよいが、アルキルチオ基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキルチオ基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチルチオ基、1-ヒドロキシエチルチオ基、2-ヒドロキシエチルチオ基、2-ヒドロキプロピルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基等が好ましい。

アルキルチオ基がアルコキシル基を置換基としてさらに有する場合、アルキルチオ基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルコキシル基の置換位置はいずれでもよいが、アルキルチオ基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルコキシル基を有するアルキルチオ基としてはアルコキシエチルチオ基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、2-メトキシエチルチオ基、2-エトキシエチルチオ基を挙げることができる。

アルキルチオ基がアルキルチオ基を置換基としてさらに有する場合、アルキルチオ基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルチオ基の置換位置はいずれでもよいが、アルキルチオ基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルキルチオ基を有するアルキルチオ基としてはアルキルチオエチルチオ基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、2-メチルチオエチルチオ基、2-エチルチオエチルチオ基を挙げることができる。

【0057】

このような『置換基を有していてよいアルキルチオ基』を置換基として有するアリール基、またはヘテロアリール基において、アルキルチオ基の数は、モノ置換からパーアルキルチオ置換までのいずれでもよい。パーアルキルチオ置換の場合、アルキルチオ基は同一でも異なっていてよい。さらにはアルキルチオ置換アリール基が好ましく、特にモノアルキルチオ置換フェニル基が好ましい。

【0058】

アリール基およびヘテロアリール基がハロゲン原子を置換基として有する場合、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。特にフッ素原子が好ましく、この場合においてフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。

2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジ

フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、4-フルオロ-1-ナフチル基、7-フルオロ-1-ナフチル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、6-フルオロ-2-ピリジル基、2, 4, 5, 6-テトラフルオロ-3-ピリジル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-ピリジル基等を例示することができる。

【0059】

アリール基およびヘテロアリール基が水酸基を置換基として有する場合、好ましいのは水酸基で置換されたアリール基であり、特に置換フェニル基が好ましい。例えば、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基等を挙げることができる。

【0060】

アリール基およびヘテロアリール基がアミノ基を置換基として有する場合、アミノ置換アリール基が好ましく、特にアミノ置換フェニル基が好ましい。この場合のアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から5のアシル基および炭素数2から5のアルコキシカルボニル基からなる群の置換基から選ばれる1、または2の基を有していてもよく、モノアルキルアミノ置換フェニル基、ジアルキルアミノ置換フェニル基（この場合のアルキル基は、同一でも異なっていてもよい。）、アシルアミノ置換フェニル基が好ましい。

2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-アセトキシアミノフェニル基等を例示することができる。

【0061】

アリール基およびヘテロアリール基が2以上の置換基を有する場合、その組み合わせは、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、フェニル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数

2から6のアルコキカルボニル基、炭素数2から5のアシル基およびヘテロアリール基（5員環、または6員環であって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む。）からなる群の基から任意に選ばる組み合わせでよいが、そのうちの一方は、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲン原子、水酸基およびアミノ基の中から選ばれることが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル基、4, 6-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル基、2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル基、6-アミノ-3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-6-メチル-4-ピリミジニル基等を例示することができる。

【0062】

尚、R¹が結合する炭素原子は不斉炭素となって異性体を生ずることになるが、本願発明にはいずれのものも包含される。

さらにR¹の置換基が（置換）フェニル基または、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1個から4個含む、5員環、または6員環の（置換）ヘテロアリール基（『（置換）』とは、置換基を有していてもよいとの意味である。）であるビアリール型である場合、軸性キラリティーに由来する異性体を生ずることになるが、本願発明にはいずれのものも包含される。

【0063】

置換基R²およびR³は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わすが、このアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキルチオ基および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。

ここでアルキル基としては炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。

【0064】

アルキル基が水酸基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。水酸基の置換位置はいずれでもよいがアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基を有するアルキル基としては炭素数3までのものがよく、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。

アルキル基がハロゲン原子を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。またフッ素原子の数は、モノ置換からパーフルオロ置換までのいずれでもよい。モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等を例示することができる。

アルキル基がアルキルチオ基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルキルチオ基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルチオ基の置換位置はいずれでもよいがアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルキルチオ基を有するアルキル基としてはアルキルチオメチル基、アルキルチオエチル基、アルキルチオプロピル基が好ましく、さらにはアルキルチオ基も炭素数1から3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、メチルチオエチル基を挙げることができる。

アルキル基がアルコキシル基を置換基としてさらに有する場合、アルキル基は炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、置換するアルコキシル基も炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルコキシル基の置換位置はいずれでもよいがアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。アルコキシル基を有するアルキル基としてはアルコキシメチル基、アルコキシエチル基、アルコキシプロピル基が好ましく、さらにはアルコキシル基も炭素数3までのものが好ましい。さらに好ましいものとして、メト

キシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基を挙げることができる。

【0065】

R^4 、 R^5 および R^6 は、各々独立に、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基を表わすが、このうちのアルキル基は、水酸基、ハロゲン原子および炭素数1から6のアルコキシル基からなる群の基から選ばれる1以上の基を置換基として有していてもよい。さらに R^5 と R^6 とが一体化して、炭素数3から6のポリメチレン鎖（ピロリジン環とスピロ環系を形成する）、ヒドロキシイミノ基、または炭素数1から6のアルキルオキシイミノ基となってもよい。

ハロゲン原子としてはフッ素原子または塩素原子が好ましい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。

アルコキシル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくは、メトキシル基、エトキシル基である。

アルキルチオ基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよいが、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基である。

【0066】

水酸基が炭素数1から6のアルキル基上の置換基として存在する場合、アルキル基は、直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。水酸基の置換位置はいずれでもよいがアルキル基の末端の炭素原子上に置換したものがより好ましい。水酸基の置換した炭素数1から6のアルキル基として好ましいものは、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基を挙げができる。

ハロゲン原子を有するアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素、塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。アルキル基は、直鎖状、または分枝鎖状のいずれのものでもよい。

アルコキシル基を有する炭素数1から6のアルキル基では、いずれのアルキル

基部分も直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよく、アルコキシメチル基、またはアルコキシエチル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基を挙げることができる。

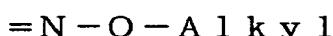
【0067】

置換基R⁵とR⁶とが一体化してポリメチレン鎖が形成されるときは、ピロリジン環に対して新たに3から6員環の環が加わってスピロ環状構造が形成される。この新たに形成される環の大きさは、炭素数2または3のシクロプロピル環、シクロブチル環が好ましい。

また、R⁵とR⁶とが一体化してアルキルオキシイミノ基

【0068】

【化44】



となる場合、アルキル基としては直鎖状、または分枝鎖状のいずれでもよい。アルキルオキシイミノ基として好ましいものはメトキシイミノ基、エトキシイミノ基である。

【0069】

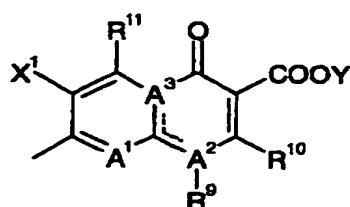
置換基R⁷およびR⁸は、各々独立に、水素原子、または炭素数1から6のアルキル基を表わす。アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。これらのうちでは各々が水素原子である場合が好ましい。

【0070】

Qは、下記式で表される部分構造を表わす。

【0071】

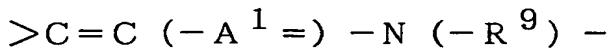
【化45】



化45の式において、A²およびA³は、各々、窒素原子、または炭素原子を表わすが、A²およびA³とこれらが結合している炭素原子とは、部分構造

【0072】

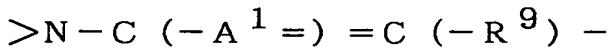
【化46】



または、部分構造

【0073】

【化47】



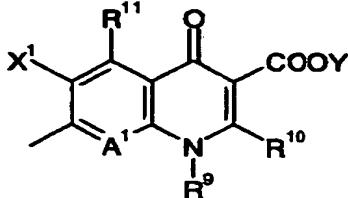
を形成するように結合する。

【0074】

Qとして好ましい構造のものは、式

【0075】

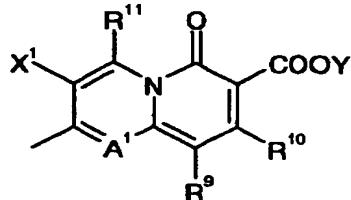
【化48】



または、式、

【0076】

【化49】



で表わされる縮合複素環系の部分構造である。

【0077】

置換基R⁹は、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3か

ら6の環状アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、または炭素数1から6のアルキルアミノ基である。

ここで、炭素数1から6のアルキル基としては、エチル基が特に好ましい。炭素数2から6のアルケニル基としては、ビニル基、または1-イソプロペニル基が好ましい。炭素数1から6のハロゲノアルキル基としては、2-フルオロエチル基が好ましい。環状アルキル基としては、シクロプロピル基が特に好ましく、この環状アルキル基の置換基としてはハロゲン原子がよく、ハロゲン原子としてはフッ素原子が特に好ましい。

置換基を有していてもよいアリール基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基等からなる群の基から選ばれる1から3の基を置換基として有していてもよいフェニル基等が挙げられ、フェニル基、2-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル基および4, 6-ジフルオロ-3-メチルアミノフェニル基が好ましい。このアリール基は、置換基R¹のアリール基と同一であってもよいが、異なっていてもよい。

ヘテロアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1以上の異原子を含む、5員環、または6員環の芳香族複素環化合物から導かれる化合物である。このヘテロアリール基は、置換基R¹のヘテロアリール基と同一であってもよいが、異なっていてもよい。置換基R⁹のヘテロアリール基としては例えば、ピリジル基、ピリミジル基等を挙げることができる。これらの環上の置換基としては、アルキル基やハロゲン原子等が好ましい。6-アミノ-3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル基が特に好ましい。

炭素数1から6のアルコキシル基としてはメトキシル基が好ましい。炭素数1から6のアルキルアミノ基としてはメチルアミノ基が好ましい。

置換基R⁹としては、環状アルキル基またはハロゲノシクロアルキル基が好ましい。これらのうちでもシクロプロピル基または2-ハロゲノシクロプロピル基

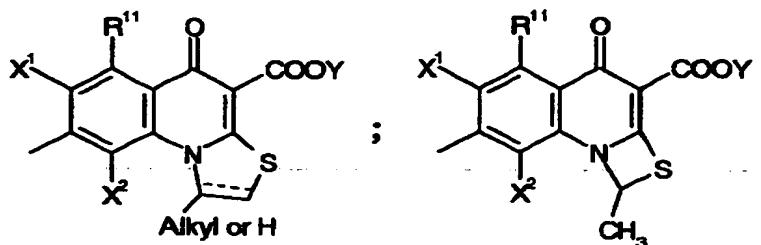
が好ましい。このハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

【0078】

置換基 R^{10} は、水素原子、または炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基を表わすか、あるいは R^9 と R^{10} とが、母核の一部を含んで炭化水素系の環状構造を形成するように一体化してもよい。このように形成された環は、硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は炭素数 1 から 6 のアルキル基を置換基として有していてもよい。ここで形成される環は、4 員環から 6 員環の大きさのものでよく、さらにこの環は、飽和でも、部分飽和でもあるいは不飽和のいずれであってもよい。このようにして形成される縮合環構造としては、次に示すものを挙げることができる。

【0079】

【化50】



【0080】

置換基 X^1 は、ハロゲン原子、または水素原子であるが、ハロゲン原子の場合はフッ素原子が好ましい。これらのうちではフッ素原子、または水素原子が置換基として好ましい。

【0081】

置換基 R^{11} は、水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 2 から 6 のアルケニル基、炭素数 2 から 6 のアルキニル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシル基を表わすが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基および炭素数 2 から 6 のアシル基からなる群の基から選ばれる 1、または 2 の基を置換基として有してもよい。

アルキル基としては、炭素数 1 から 6 の直鎖状、または分枝鎖状のものでよい

が、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は1から3でよい。アルコキシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基である。

【0082】

置換基R^{1 1}は、水素原子、アルキル基、またはアミノ基が好ましく、これらのうちではメチル基、または無置換のアミノ基が好ましい。

置換基R^{1 1}が、アミノ基、水酸基、またはチオール基である場合、これらは通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。

このような保護基の例としては、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の（置換）アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の（置換）アラルキルオキシカルボニル基；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の（置換）アシル基；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の（置換）アルキル基、または（置換）アラルキル基；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の（置換）エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび／またはアラルキル）置換シリル基類を挙げることができる。これらの置換基によって保護された置換基を有する化合物は、特に製造中間体として好ましい。

【0083】

A¹が式（I I）

【0084】

【化51】



II

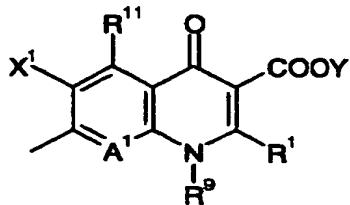
の部分構造である場合、 X^2 は、水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から6のアルケニル基、炭素数2から6のアルキニル基、または炭素数1から6のアルコキシル基を表すが、このうちのアミノ基は、ホルミル基、炭素数1から6のアルキル基および炭素数2から5のアシル基からなる群の基から選ばれる1、または2の基を置換基として有していてもよい。

アルキル基としては、炭素数1から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくは、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基である。アルケニル基としては、炭素数2から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはビニル基である。アルキニル基としては、炭素数2から6の直鎖状、または分枝鎖状のものでよいが、好ましくはエチニル基である。ハロゲノメチル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は、1から3でよい。アルコキシル基としては、炭素数1から6のものでよいが、好ましくはメトキシル基である。ハロゲノメトキシル基のハロゲンとしては、特にフッ素原子が好ましく、その数は、1から3でよい。

これらの置換基のうちでは、アルキル基、またはアルコキシル基が好ましい。さらに好ましいものは、メチル基およびエチル基である。これらは、特にQが式

【0085】

【化52】



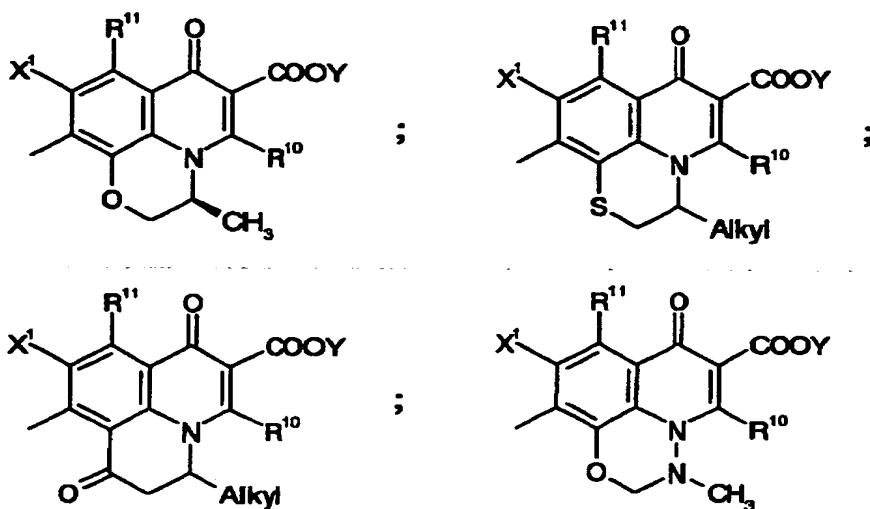
に示した部分構造であるときに好ましい置換基である。

【0086】

さらにこのX²と先に述べたR⁹は、母核の一部を含んで炭化水素系の環状構造（環の大きさは、4員環から7員環であって、飽和であっても、部分飽和でも、不飽和であってもよい。）を形成するように一体化してもよいが、この様にして形成された環は、酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を構成原子として含んでもよく、さらにこの環は、炭素数1から6のアルキル基を置換基として有していてもよい。このようにして形成される縮合環構造としては、次に示すものを挙げることができる。

【0087】

【化53】



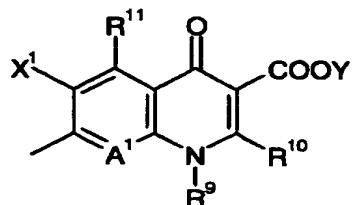
これらの縮合環系のうちでは、2, 3-ジヒドロ-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-de] [1, 4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸-10-イル基、特にその3位(S)-メチル体が好ましい。

【0088】

Qとしては、式

【0089】

【化54】



の部分構造が好ましい。さらにこの場合に A^1 が式 (II) の部分構造であるものが好ましい。

【0090】

Q が上記の部分構造であって、 A^1 が式 (II) の部分構造である場合、 R^1 ¹ と X^2 の組み合わせとして好ましいのは、 R^1 ¹ が、アミノ基、水素原子、水酸基、または炭素数 1 から 6 のアルキル基で、 X^2 が、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、ハロゲノメトキシル基、または水素原子の場合である。

さらに好ましい組み合わせとしては R^1 ¹ が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、 X^2 が、メチル基、メトキシル基、ジフルオロメトキシル基、または水素原子の場合である。

特に好ましい組み合わせとしては、 R^1 ¹ が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、 X^2 がメチル基、またはメトキシル基の場合である。

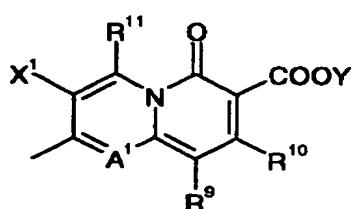
これらの R^1 ¹ および X^2 に対して、 X^1 は、フッ素原子が好ましい。

置換基 X^1 および X^2 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 はフッ素原子が特に好ましく、 X^2 は、フッ素原子、または塩素原子が好ましい。

Q が式

【0091】

【化55】



で表わされる部分構造であり、 A^1 が式(I I)の部分構造である場合、 R^{11} と X^2 の組み合わせとして好ましいのは、 R^{11} が、アミノ基、水素原子、水酸基、または炭素数1から6のアルキル基で、 X^2 が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、ハロゲノメトキシル基、または水素原子の場合である。

【0092】

さらに好ましい組み合わせとしては R^{11} が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、 X^2 が、メチル基、メトキシル基、ジフルオロメトキシル基、または水素原子の場合である。

特に好ましい組み合わせとしては、 R^{11} が、アミノ基、水素原子、水酸基、またはメチル基で、 X^2 がメチル基、またはメトキシル基の場合である。

置換基 X^1 および X^2 が各々ハロゲン原子の場合、 X^1 は、フッ素原子が特に好ましく、 X^2 は、フッ素原子、または塩素原子が好ましい。

【0093】

次に R^9 のハロゲノシクロプロピル基について述べる。

置換するハロゲン原子としてはフッ素原子および塩素原子を挙げることができが、特にフッ素原子が好ましい。

この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に関し、ハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。

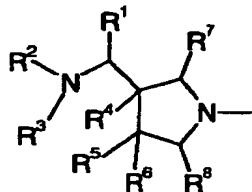
この R^9 のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけでいわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。

【0094】

本願発明の化合物は、次に示す構造の置換基を有することにより優れた特徴を示す。

【0095】

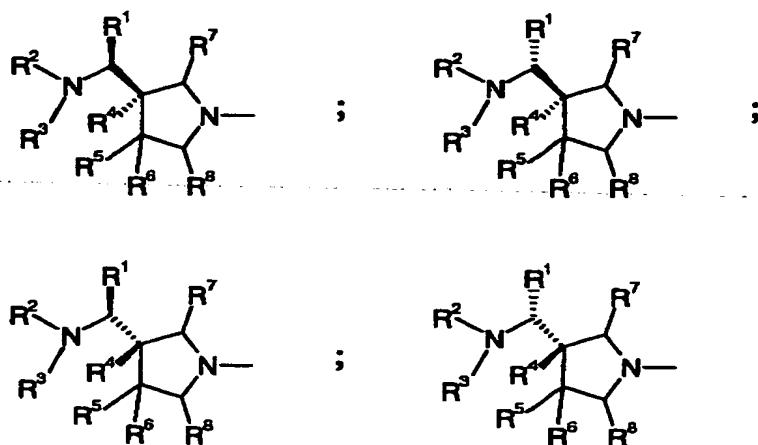
【化56】



この置換基において、置換基-CH₂(-R¹)N(-R²)-R³と置換基R⁴が結合するピロリジン環上の不斉炭素原子、さらに置換基R¹が結合する不斉炭素原子に由来しての4種類の異性体が存在する。具体的には次のものである。

【0096】

【化57】



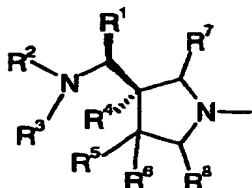
【0097】

一方、7-[3-(1-アミノエチル)ピロリジン-1-イル]キノロンカルボン酸誘導において、7位置換基の立体配置に由来する4種類の光学活性体の構造活性相関が、ケミカル & ファーマシューティカルプレティン、第42巻、1442頁(1994年)に記載されている。それには、3-(S)-[1-(R)-アミノエチル]ピロリジン-1-イル基が4種類の光学異性体の中で最も抗菌活性が高いことが記載されている。

上記の化57に示した4種類の光学異性体のうちでは、

【0098】

【化58】



の方がより好ましいと本願発明者は考えた。

【0099】

すなわち、式（I）で表わされる芳香族置換基置換置換アミノメチルピロリジン誘導体、その塩およびそれらの水和物が、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して幅広い強力な抗菌活性を示し、とりわけM R S A、P R S P およびV R E を含むグラム陽性菌の耐性菌に対して強力な抗菌活性を示すことが本願発明化合物の特徴である。

特に、安全性に優れた2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド[1, 2, 3-d]e] [1, 4]ベンズオキサジン骨格の10位、または6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン骨格の7位に、化56に示した芳香族置換基置換置換アミノメチルピロリジン誘導体を導入した式（I）に表わされる化合物、その塩およびそれらの水和物は、本願発明以前には予想されなかった薬剤耐性菌を含むグラム陰性菌およびグラム陽性菌のいずれに対しても幅広い優れた抗菌力を示した。

【0100】

本発明化合物である式（I）の化合物がジアステレオマーの存在する構造である場合、本発明化合物をヒトや動物に投与する際は单一のジアステレオマーからなるものを投与することが好ましい。この、『单一のジアステレオマーからなる』とは、他のジアステレオマーを全く含有しない場合だけでなく、化学的に純粋程度の場合を含むと解される。つまり、物理定数や、生理活性に対して影響がない程度であれば他のジアステレオマーが含まれてもよいと解釈されるのである。

また『立体化学的に单一な』とは、化合物等において不斉炭素原子が含まれる

ために、異性体関係となる複数種が存在する場合にそれらのうちの1種のみにて構成されたものであることを意味する。この場合においてもこの『单一性』に関しても上記と同様に考える。

【0101】

本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシルメチル)アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

またこれらのピリドベンゾオキサジンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

【0102】

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類およびフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

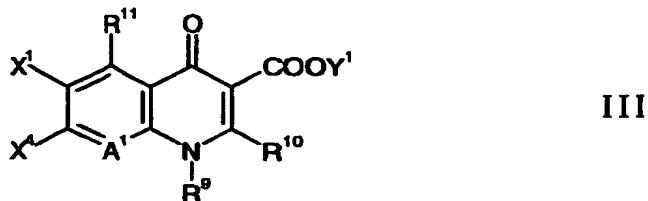
また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステルおよびフタリジニルエステル、5-アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イルメチルエステル、そして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

[0 1 0 3]

式 (I) で表される本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば、例えば、式 (III)

[0 1 0 4]

【化 5 9】

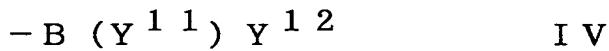


[式中、 X^4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェニルスルホニル基、または炭素数が 1 から 3 の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する置換基を表わし、

Y^1 は式 (I) において定義した Y であるか、または式 (IV)

〔0105〕

〔化60〕



(式中、 $Y^{1,1}$ および $Y^{1,2}$ は、フッ素原子、または炭素数 2 から 4 のアルキルカルボニルオキシ基を表わす。)

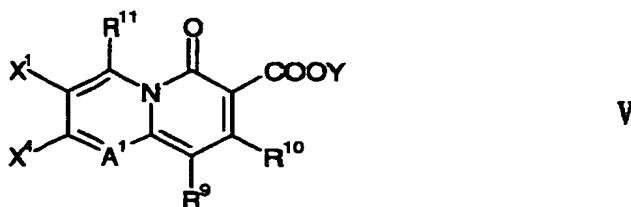
で表わされるホウ素含有置換基であり、

R^9, R^{10}, R^{11}, A^1 および X^1 は、式 (I) において定義したものと同じである。】

で表わされる化合物、または式 (V)

[0 1 0 6]

【化 6 1】



[式中、 X^4 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、置換もしくは無置換のフェノール基である。]

ニルスルホニル基、または炭素数が1から3の置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基等の脱離基としての機能する置換基を表わし、R⁹、R¹⁰、R¹¹、A¹、X¹およびYは、式(I)で定義したものと同じである。] で表わされる化合物を、式(VI)

【0107】

【化62】



[式中、R²²²は、式(I)で定義したR²と同じであるか、またはアミノ基の保護基を表わし、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、式(I)で定義したものと同じである。]

で表わされる化合物あるいはその付加塩と反応させることによって製造することができる。

【0108】

反応は、溶媒を使用して、または溶媒を使用せず行うことができる。反応に使用する溶媒は、反応条件下で不活性であればよく、例えばジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリル、エタノール、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、水、3-メトキシブタノール、またはこれらの混合物を挙げることができる。

【0109】

反応は無機塩基または有機塩基のような酸受容体、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属炭酸塩または炭酸水素塩、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロウンデセン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基性化合物の存在下で行うのが好ましい。

反応温度は、通常、室温ないし200℃の温度範囲で実施でき、好ましくは25～150℃の範囲である。反応時間は30分から48時間の範囲でよく、通常は30分から2時間程度で完結する。

【0110】

アミノ基の保護基としては、この分野で通常使用されている保護基であればよく、例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の（置換）アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の（置換）アラルキルオキシカルボニル基；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の（置換）アシル基；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の（置換）アルキル基、または（置換）アラルキル基；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基等の（置換）エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の（アルキルおよび／またはアラルキル）置換シリル基類を挙げることができる。

【0111】

Y および Y^1 が、炭素数1から6のアルキル基、炭素数2から7のアルコキシメチル基、または炭素数1から6のアルキレン基とフェニル基から構成されるフェニルアルキルきの場合、一般にカルボン酸エステルの加水分解に用いる酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

Y^1 が、式（IV）の構造の場合、化合物（III）、または化合物（V）に対し化合物（VI）を反応させた後、酸性または塩基性条件下で処理することにより相当するカルボン酸に変換することができる。

また、脱保護が必要な場合は保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して式（I）で示される目的化合物を得ることができる。

【0112】

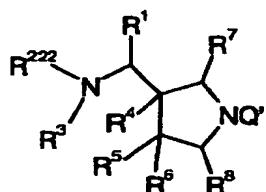
式（VI）の化合物は、種々の方法により製造されるが、その好ましい一例として参考例に示す方法で合成されるが、これに限定されるものではない。

【0113】

式(VI)の化合物は、次式

【0114】

【化63】



[式中、R²²²は、式(I)で定義したR²と同じであるか、またはアミノ基の保護基を表わし、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、式(I)で定義したものと同じである。

また、Q'は、アミノ基の保護基である。

アミノ基の保護基は、(置換)アルキキシカルボニル基、(置換)アラルキルオキシカルボニル基、(置換)アシル基、(置換)アルキル基、(置換)アラルキル基および置換シリル基類からなる群から選ばれるものでよい。]で表わされる化合物からQ'を除去して生成させることができる。

【0115】

この上記の化合物は、塩、水和物、または塩の水和物としても存在し得る。酸付加塩の例としては、無機酸塩および有機酸塩を挙げることができる。これらの具体例としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩(スルホン酸塩類)、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩(カルボン酸塩類)等の有機酸塩類を挙げることができる。

【0116】

R²²²とQ'がいずれもアミノ基の保護基であるときに、これらは同一でも異なっていてもよいが、各々が異なる反応条件によって切断されるものである方が化合物(I)を製造するためには好都合である。

アミノ基の保護基であるR²²²とQ'としては、以下のものを挙げができる。すなわち、(置換)アルキキシカルボニル基、(置換)アラルキルオキ

シカルボニル基、(置換)アシル基、(置換)アルキル基、(置換)アラルキル基、置換シリル基類である。

具体的には、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等の(置換)アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等の(置換)アラルキルオキシカルボニル基；アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ピバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等の(置換)アシル基；第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等の(置換)アルキル基類または(置換)アラルキル基；メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基等の(置換)エーテル類；トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基類である。

【0117】

保護基であるQ'を有する上記の化合物を使用して化合物(I)を製造する際には保護基Q'を除去して反応させる必要がある。この際には保護基の除去後直ちに、通常ワンポットで、化合物(II)、または(V)との反応を行ってもよいし、また保護基を除去して一旦化合物(VI)を単離した後に反応させてもよい。

【0118】

单一の異性体からなる式(I)の化合物の合成に好ましい、单一の異性体からなるシス-2-フルオロシクロプロピルアミンは、例えば、特開平2-231475号記載の方法で合成できる。この様にして得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を原料とする、单一の異性体からなる式(I)の化合物の合成は、例えば、特開平2-231475号記載の方法によって実施することができる。

【0119】

本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物および魚類用の医薬

として或は農薬、食品の保存剤として使用することができる。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は、成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから500mgの範囲である。

また、動物用としての投与量は、投与の目的（治療或は予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり1mgから200mg、好ましくは5mgから100mgの範囲である。

この一日量を一日1回、あるいは2から4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてよい。

【0120】

本発明化合物は、各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類として、ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、ショロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛囊炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

【0121】

また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。

具体的な疾病名を例示すると鳥類では、大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では、大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では、大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では、滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

【0122】

本発明化合物からなる抗菌製剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。

また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

固形製剤としては、活性化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含んでよく、例えば、充填剤類や增量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明化合物を動物に投与する方法としては、直接あるいは飼料中に混合して経

口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって、適宜、散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができます。

次に製剤処方例を示す。

【0123】

【表1】

製剤例1. (カプセル剤) :

実施例2の化合物	100.0	mg
コーンスターク	23.0	mg
CMC カルシウム	22.5	mg
ヒドロキシメチルセルロース	3.0	mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5	mg
総計	150.0	mg

製剤例2. (溶液剤) :

実施例2の化合物	1 ~ 10	g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2	g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1	g
精製水	88.9 ~ 98.4	g
計	100	g

製剤例3. (飼料混合用散剤) :

実施例2の化合物	1 ~ 10	g
コーンスターク	98.5 ~ 89.5	g
軽質無水ケイ酸	0.5	g
計	100	g

【0124】

【実施例】

次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるも

のではない。

【0125】

[参考例1] N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボキサミド

1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボン酸(11.66g, 0.05mol)のジクロロメタン溶液(200ml)に氷冷下、塩化オキサリル(6.54ml, 0.075mol)、ジメチルホルムアミド(3滴)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、トルエン(100ml)を加え再び溶媒を減圧下留去した。残留物にジクロロメタン(200ml)、N, O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.47g, 0.055mol)を加え、氷冷攪拌下、トリエチルアミン(17.4ml, 0.125mol)のジクロロメタン溶液(50ml)を15分間かけて滴下した。氷冷で30分間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液(100ml)、水(100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム:メタノール(50:1)から(20:1)で溶出して、標記の化合物 11.32g (82%) を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3H, d, J=6.84Hz), 2.65 (1H, dd, J=9.77, 7.09Hz), 2.77 (1H, dd, J=8.79, 7.09Hz), 3.12-3.18 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.37-3.48 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.50 (1H, q, J=6.84Hz), 7.28-7.37 (5H, m).

【0126】

[参考例2] 4-(R)-フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-(R)-カルボキサミド(2.49g, 9.0mmol)の

テトラヒドロフラン溶液 (50 ml) に窒素雰囲気下、フェニルマグネシウムブロミド (3 N ジエチルエーテル溶液, 15 ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液に、冰冷下にて 1 N 塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチル (8 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶出して、標記の化合物 2. 36 g (89%) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1. 55 (3 H, d, J = 6. 83 Hz), 2. 79 (1 H, dd, J = 17. 09, 9. 77 Hz), 2. 81 (1 H, dd, J = 17. 09, 7. 81 Hz), 3. 23 (1 H, dd, J = 9. 76, 8. 79 Hz), 3. 71 (1 H, dd, J = 9. 76, 6. 35 Hz), 3. 97-4. 05 (1 H, m), 5. 54 (1 H, q, J = 6. 83 Hz), 7. 27-7. 38 (5 H, m), 7. 42-7. 50 (2 H, m), 7. 55-7. 61 (1 H, m), 7. 88-7. 90 (2 H, m).

【0127】

【参考例 3】 4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2. 17 g, 7. 40 mmol) の無水エタノール (40 ml) 溶液に、冰冷下、水素化ホウ素ナトリウム (280 mg) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に冰冷下、10% クエン酸 (50 ml) を加えエタノールを減圧下留去した。残留物をクロロホルム (80 ml × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 3) から酢酸エチル (100%) で溶出して、低極性の標記の化合物 [F1] を 892 mg (41%)、続いて高極性の標記の化合物 [F2] 1. 163 g (53%) を、各々淡黄色油状物として得た。

[F1] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1. 46 (3 H, d, J = 6.

8.4 Hz), 2.03-2.14 (2H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 3.05-3.09 (1H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.47 (1H, brs), 4.45 (1H, d, $J=7.81$ Hz), 5.38 (1H, q, $J=6.84$ Hz), 7.22-7.31 (10H, m).

【F2】;

1 H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (3H, d, $J=7.32$ Hz), 2.26-2.32 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.73-2.77 (1H, m), 3.00-3.04 (1H, m), 4.32 (1H, brs), 4.42 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 5.33 (1H, q, $J=7.32$ Hz), 7.15-7.27 (10H, m).

【0128】

【参考例4】 4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン【F1】、【F2】

4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン【F1】 (738mg, 2.50mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.46ml) とメタンスルホニルクロリド (217 μ l, 2.80mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下10%クエン酸 (20ml) を加え、クロロホルム (30ml \times 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物を、N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解してアジ化ナトリウム (488mg, 7.50mmol) を加え、60℃で1.5時間加熱した。放冷後、反応液に水 (50ml) を加え酢酸エチル (70ml \times 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (3:2) で溶出して、標記の化合物 701mg (87%) を無色油状物として得た。

4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン【F2】についても、同様に反応を行った (

77%）。

【F1】；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3H, d, J=7.32Hz), 2.53-2.66 (3H, m), 2.82 (1H, dd, J=9.76, 7.81Hz), 2.94 (1H, dd, J=9.76, 5.86Hz), 4.37 (1H, d, J=7.81Hz), 5.47 (1H, q, J=7.32Hz), 7.21-7.42 (10H, m).

【F2】；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3H, d, J=7.33Hz), 2.14 (1H, dd, J=17.09, 7.81Hz), 2.26 (1H, dd, J=17.09, 8.78Hz), 2.55-2.65 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J=10.26, 7.81Hz), 3.32 (1H, dd, J=10.26, 6.34Hz), 4.36 (1H, d, J=9.28Hz), 5.49 (1H, q, J=7.33Hz), 7.26-7.43 (10H, m).

【0129】

【参考例5】 4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (641mg, 2.0mmol) のエタノール (30ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 600mg) を加え、室温で常圧にて 6 時間接触水素添加を行った。反応液を濾過し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (20ml) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (655mg) とトリエチルアミン (560μl) を加え室温で 1.3 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (50ml) を加え、これを 10% クエン酸 (8ml)、水 (8ml) で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1:1) から (2:3) で溶出して、標記の

化合物 629 mg (80%) を無色結晶として得た。

4-(R)-[1-アジド-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F2] についても、同様に反応を行った (76%)。

[F1] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s), 1.46 (3H, d, J = 7.32Hz), 2.47-2.76 (3H, m), 2.76-2.89 (1H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 4.99-5.11 (1H, m), 5.47 (1H, q, J = 7.32Hz), 7.20-7.34 (10H, m).

[F2] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 1.51 (3H, d, J = 7.32Hz), 2.08-2.26 (2H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 4.52-4.66 (1H, m), 5.01-5.11 (1H, m), 5.47 (1H, q, J = 7.32Hz), 7.19-7.35 (10H, m).

【0130】

[参考例6] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F1]

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (600mg, 1.52mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に窒素雰囲気下、氷冷にて 1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (4.6ml) を滴下した後、室温で 13 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物に 80% 含水エタノール (15ml)、トリエチルアミン (3ml) を加え、5 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルム (30ml) を加えた。これを水 (10ml) と飽和食塩水 (10ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

した。クロロホルム：メタノール（20：1）から溶出して、標記の化合物510mg（88%）を無色結晶として得た。

4-（R）-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-（R）-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った（86%）。

[F1]：

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (3H, d, J=6.35Hz), 1.47 (9H, s), 1.60-1.78 (2H, m), 2.18-2.39 (3H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 3.11 (1H, q, J=6.35Hz), 4.47-4.57 (1H, m), 6.06-6.18 (1H, m), 7.16-7.33 (10H, m)。

[F2]：

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, d, J=6.35Hz), 1.46 (9H, s), 1.67-1.78 (1H, m), 1.89-2.02 (1H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 6.62-6.73 (1H, m), 7.07-7.34 (10H, m)。

【0131】

[参考例7] 3-（R）-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン[F1]

3-（R）-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-（R）-フェニルエチル]ピロリジン[F1] (495mg, 1.30mmol) のエタノール (20ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 500mg) を加え、外温 50°C で加熱しながら常圧にて 4 時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去して、粗製の標記の化合物 359mg (定量的) を無色結晶として得た。これは、精製せずに次の反応に用いた。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン[F2]についても、同様に反応を行った(定量的)。

【0132】

[実施例1] 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6, 8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F1]

5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(S)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(316mg, 1.0mmol)のアセトニトリル懸濁液(15ml)に3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン[F1](332mg, 1.2mmol)を加え、トリエチルアミン(2ml)存在下、14時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去して残留物をクロロホルム(50ml)に溶解した。これを10%クエン酸(30ml×2)、飽和食塩水(20ml)にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物に濃塩酸(15ml)を加え、室温で10分間攪拌した。この塩酸溶液をクロロホルム(20ml×3)で洗浄した後、冰冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とし、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.6に調整した後、クロロホルム(100ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノール-ジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶精製して、標記の化合物241mg(51%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(400MHz, 0.1NNaOD) δ: 1.28-1.43(2H, m), 1.53-1.66(1H, m), 2.16-2.28(1H, m), 2.31-2.42(1H, m), 2.86-2.96(1H, m), 3.09-3.20(1H, m), 3.39-3.50(2H, m), 3.58-3.70(2H, m), 4.64-4.71(0.5H, m), 4.78-4.96

(0. 5 H, m), 7. 27-7. 40 (5 H, m), 8. 10 (1 H, s).

融点: 111. 8-114. 3°C (分解)

元素分析値: C₂₄H₂₃F₃N₄O₃ · 0. 25H₂Oとして

理論値: C, 60. 44; H, 4. 97; N, 11. 75.

実測値: C, 60. 31; H, 4. 92; N, 11. 74.

【0133】

[実施例2] 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6, 8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [F2]

5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(S)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (316 mg, 1. 0 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (15 ml) に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル] ピロリジン [F2] (332 mg, 1. 2 mmol) を加え、トリエチルアミン (2 ml) 存在下、14時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去して残留物をクロロホルム (50 ml) に溶解した。これを10%クエン酸 (30 ml × 2)、飽和食塩水 (20 ml) にて洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物に濃塩酸 (15 ml) を加え、室温で10分間攪拌した。この塩酸溶液をクロロホルム (20 ml × 3) で洗浄した後、冰冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加えて液性をpH 7. 6に調整した後、クロロホルム (100 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノール-ジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶精製して、標記の化合物 388 mg (82%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, 0. 1 N NaOD) δ: 1. 19-1. 58 (5 H, m), 2. 27-2. 43 (1 H, m), 3. 27-3. 41 (1 H, m), 3. 46-3. 74 (4 H, m), 4. 71-5. 12 (1 H, m), 7. 2

1-7. 41 (5H, m), 8. 18 (1H, s).

融点: 202. 3-205. 1°C (分解)

元素分析値: C₂₄H₂₃F₃N₄O₃ · 0. 25H₂Oとして

理論値: C, 60. 44; H, 4. 97; N, 11. 75.

実測値: C, 60. 31; H, 4. 89; N, 11. 84.

【0134】

【実施例3】 7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [F2]

6, 7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸BF₂キレート (325mg, 0. 9mmol) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液に3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン [F2] (304mg, 1. 1mmol)、トリエチルアミン (0. 42ml) を加え、30°Cで19時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して残留物に80%含水エタノール (10ml)、トリエチルアミン (2ml) を加えて3時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム (50ml) を加え、10%クエン酸 (40ml × 2)、水 (50ml) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (10ml) を加え、室温で10分間攪拌後この水層をクロロホルム (20ml × 3) で洗い、氷冷下にて30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。これに濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH 7. 6に調整した後、クロロホルム (80ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物294mg (70%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, 0. 1NNaOD) δ: 1. 23-1. 61 (5H, m), 2. 42-2. 57 (1H, m), 3. 32-3. 44 (1H, m), 3. 51 (3H, s), 3. 54-3. 64 (1H, m), 3. 69-3. 7

9 (2 H, m), 3. 93-4. 03 (1 H, m), 4. 85-4. 93 (0. 5 H, m), 4. 99-5. 09 (0. 5 H, m), 7. 26-7. 44 (5 H, m), 7. 65 (1 H, d, $J = 14. 16$ Hz), 8. 40 (1 H, s). 融点: 141. 8-144. 2°C (分解)

元素分析値: $C_{25}H_{25}F_2N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$ として

理論値: C, 62. 75; H, 5. 48; N, 8. 78.

実測値: C, 63. 00; H, 5. 35; N, 8. 78.

【0135】

【実施例4】 10-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 [F2]

9, 10-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-(S)-メチル-7-オキソ-7H-ピリド [1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 $B F_2$ キレート (296 mg, 0. 9 mmol) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル] ピロリジン [F2] (304 mg, 1. 1 mmol)、トリエチルアミン (0. 42 ml) を加え、30°Cで19時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物に 80% 含水エタノール (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) を加え3時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去して残留物にクロロホルム (5 0 ml) を加え、これを 10% クエン酸 (40 ml × 2)、水 (50 ml) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (10 ml) を加えて室温で 10 分間攪拌後この水層をクロロホルム (20 ml × 3) で洗い、氷冷下にて 30% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸ならびに 1 N 塩酸を加えて液性を pH 7. 6 に調整した後、クロロホルム (80 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物 158 mg (40%) を淡黄色結晶として得た。

1H -NMR (400 MHz, 0. 1 N NaOD) δ : 1. 35-1. 61 (5

H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.53-3.77 (4H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 4.41-4.48 (1H, m), 4.52-4.61 (1H, m), 7.28-7.42 (5H, m), 7.51 (1H, d, J=13.18Hz), 8.32 (1H, s).

融点: 169.3-171.0°C (分解)

元素分析値: C₂₄H₂₄FN₃O₄ · 0.25H₂Oとして

理論値: C, 65.22; H, 5.59; N, 9.51.

実測値: C, 65.50; H, 5.50; N, 9.52.

【0136】

[実施例5] 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [F2]

5-アミノ-6,7-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メチル-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (312mg, 1.0mmol) のジメチルスルホキシド (3ml) 溶液に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン [F2] (414mg, 1.5mmol)、トリエチルアミン (2ml) を加え、窒素雰囲気下 130°C で 5 日間攪拌した。溶媒を留去して残留物にクロロホルム (60ml) を加え、これを 10% クエン酸 (40ml × 2) で洗い硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (10ml) を加え室温で 10 分間攪拌後、この水層をクロロホルム (30ml × 3) で洗い、氷冷下にて 30% 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸ならびに 1N 塩酸を加え液性を pH 7.6 に調整した後、クロロホルム (80ml × 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、残留物をプレパラティブTLC に付した。クロロホルム:メタノール:水 = 7:3:1 の下層で展開して分離精製し、粗製の表記化合物 148mg (32%) を得た。これをエタノール-ヘキサンの混合溶媒から再結晶精製して 79mg (17%) を淡黄色

結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ: 0.90-1.09 (2H, m), 1.22-1.51 (3H, m), 2.16 (3H, s), 2.34-2.49 (1H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.46-3.62 (1H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.78-3.89 (1H, m), 4.79-4.88 (0.5H, m), 4.94-5.04 (0.5H, m), 7.22-7.41 (5H, m), 8.26 (1H, s).

融点: 179.4-183.6℃ (分解)

元素分析値: C₂₅H₂₆F₂N₄O₃として

理論値: C, 64.09; H, 5.59; N, 11.96.

実測値: C, 63.91; H, 5.40; N, 11.96.

【0137】

[実施例6] 7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸
[F2]

7-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (266mg, 0.9mmol) のジメチルスルホキシド (5ml) 溶液に3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-フェニルメチル]ピロリジン[F2] (304mg, 1.1mmol)、トリエチルアミン (1ml) を加え、100℃で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して残留物にクロロホルム (50ml) を加え、これを10%クエン酸 (40ml×2)、水 (50ml) で洗い硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残留物に濃塩酸 (10ml) を加え室温で10分間攪拌後、この水層をクロロホルム (20ml×3) で洗い、氷冷下にて30%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.2に調整した後、クロロホルム (80ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これ

をエタノール-ヘキサンの混合溶媒から再結晶精製して、標記の化合物 2.74 g (67%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.25-1.67 (4H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.30-3.49 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.61-3.71 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.88-4.94 (0.5H, m), 5.03-5.10 (0.5H, m), 7.00 (1H, d, J=9.28Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 7.92 (1H, d, J=9.28Hz), 8.39 (1H, s).

融点: 116.8-120.4°C (分解)

元素分析値: C₂₅H₂₆FN₃O₄ · 0.25H₂Oとして

理論値: C, 65.85; H, 5.86; N, 9.21.

実測値: C, 66.14; H, 5.80; N, 9.18.

【0138】

[参考例8] 4-(R)-(2-メトキシ)フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (6.20 g, 22.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に窒素雰囲気下、2-ブロモアニソールから調製した 1N 2-メトキシフェニルマグネシウムブロミド (38ml) を滴下した後、室温で 5 分間攪拌した。反応液に、冰冷下、1N 塩酸 (40ml) を加えて酢酸エチル (80ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (1:2) から (1:3) で溶出して、標記の化合物を 2.45 g (33%) 淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (3H, d, J=6.84Hz), 2.73 (2H, d, J=8.30Hz), 3.18 (1H, dd, J=8.79, 9.77Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.34, 9.

77 Hz), 3.82 (3H, s), 4.04 (1H, dd, J = 6.34, 8.79 Hz), 5.51 (1H, q, J = 6.84 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.30 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.27-7.38 (5H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m).

【0139】

【参考例9】 4-(R)-[1-アジド-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-[2-メトキシ)フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.45 g, 7.57 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (150 mg) を加え、同温で20分間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加えて室温で30分間攪拌した後、クロロホルム (80 ml × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。2%メタノール-クロロホルムで溶出し、合成中間体である4-(R)-[1-(2-メトキシ)フェニル-1-ヒドロキシメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドンを1.97 g (6.05 mmol) 無色油状物として得た (1:1の異性体混合物)。これをジクロロメタン (35 ml) 溶液とし、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (900 mg, 7.87 mmol) とトリエチルアミン (1.8 ml) を加えた後、室温で50時間攪拌した。反応液を水 (30 ml) と飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残留物を、N,N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解してアジ化ナトリウム (2.11 g) を加え、80°Cで13時間加熱した。放冷後、反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (70 ml × 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (150 ml) で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (2:1) で溶出して、低極性の標記の化合物 [F1] を621

mg (2.9%)、続いて高極性の標記の化合物[F2]を1.0g (4.7%)、各々無色油状物として得た。

[F1] ;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (3H, d, J=6.83Hz), 2.49-2.55 (2H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.95 (1H, d, J=7.81Hz), 5.49 (1H, q, J=6.83Hz), 6.92 (1H, d, J=8.30Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.23-7.34 (7H, m).

[F2] ;

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3H, d, J=6.84Hz), 2.18-2.34 (2H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J=8.30, 10.25Hz), 3.30 (1H, dd, J=6.84, 10.25Hz), 3.84 (3H, s), 4.94 (1H, d, J=9.28Hz), 5.49 (1H, q, J=6.84Hz), 6.92 (1H, d, J=8.30Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.25-7.36 (7H, m).

【0140】

[参考例10] 4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-アジド-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (621mg, 1.77mmol) のエタノール (40ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒 (水分53.8%, 700mg) を加え、室温で常圧にて1時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液を減圧下留去した。残留物を、ジクロロメタン (40ml) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (600mg) とトリエチルアミン (1ml) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にクロロホルム (20ml) を加え、水 (10ml) で洗浄して有機層を無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、20g）に付した。n-ヘキサン：酢酸エチル（1:2）で溶出して、標記の化合物[F1] 589mg (78%) を無色アモルファスとして得た。

4-(R)-[1-アジド-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った(80%)。

[F1] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.47 (3H, d, J=6.84Hz), 2.50-2.54 (2H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.73-4.80 (1H, m), 5.45-5.56 (2H, m), 6.85-6.93 (2H, m), 7.12-7.30 (7H, m).

[F2] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.54 (3H, d, J=7.33Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 2.68-2.81 (1H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.22-3.35 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.60-4.72 (1H, m), 5.39-5.56 (2H, m), 6.79-6.96 (2H, m), 7.05-7.38 (7H, m).

【0141】

[参考例11] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (589mg, 1.39mmol) のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に窒素雰囲気下、氷冷にて1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体(5.5ml)を滴下した後、室温で17時間攪拌した。氷冷下、メタノール(10ml)を加

え、室温で20分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を80%含水エタノール(40ml)に溶解し、トリエチルアミン(3ml)存在下、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧下留去して残留物にクロロホルム(30ml)を加え、有機層を水(10ml)と飽和食塩水(10ml)で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。3%メタノールークロロホルムで溶出し、標記の化合物488mg(86%)を無色油状物として得た。

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った(99%)。

[F1] :

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.32(3H, d, J=6.34Hz), 1.45(9H, s), 1.66-1.74(2H, m), 2.18-2.31(3H, m), 2.70-2.85(2H, m), 3.11(1H, q, J=6.34Hz), 3.79(3H, s), 4.70(1H, t, J=7.32Hz), 6.17(1H, brd, J=6.35Hz), 6.80-6.91(2H, m), 7.17-7.33(7H, m).

[F2] :

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.40(3H, d, J=6.83Hz), 1.45(9H, s), 1.80-1.92(1H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.32-2.42(1H, m), 2.53-2.61(1H, m), 2.75-2.82(1H, m), 2.89-2.98(1H, m), 3.10-3.18(1H, m), 3.79(3H, s), 4.74(1H, t, J=6.83Hz), 6.78(1H, d, J=7.81Hz), 6.97-7.35(8H, m).

【0142】

【参考例12】 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル]ピロリジン[F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)

フェニルメチル] - 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] ピロリジン [F 1] (488 mg, 1. 19 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 500 mg) を加え、外温 50°C で加熱しながら常圧にて 3 時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液を減圧下留去して、粗製の標記の化合物 353 mg (97%) を無色結晶として得た。これは、精製せず次の反応に用いた。

3 - (R) - [1 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 1 - (2 - メトキシ) フェニルメチル] - 1 - [1 - (R) - フェニルエチル] ピロリジン [F 2] についても、同様に反応を行った (97%)。

【0143】

[実施例 7] 5 - アミノ - 7 - [3 - (R) - 3 - (1 - アミノ - 1 - (2 - メトキシ) フェニルメチル) - 1 - ピロリジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1 - [2 - (S) - フルオロ - 1 - (R) - シクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 [F 1]

5 - アミノ - 6, 7, 8 - トリフォルオロ - 1 - [2 - (S) - フルオロ - 1 - (R) - シクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 (316 mg, 1. 0 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (15 ml) に 3 - (R) - [1 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 1 - (2 - メトキシ) フェニルメチル] ピロリジン [F 1] (353 mg, 1. 15 mmol) を加え、トリエチルアミン (3 ml) 存在下、11 時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去して残留物をクロロホルム (50 ml) に溶解した。これを 10% クエン酸 (30 ml × 2) と飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物に濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌した。この塩酸溶液をクロロホルム (20 ml × 3) で洗浄した後、氷冷下、30% 水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とし、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに 1N 塩酸を加え液性を pH 7.4 に調整した後、クロロホルム (80 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物 482 mg を得た。これをメタノール - エタノールの混合溶媒から再結晶精製して、標記の化

合物213mgを得た。

¹H-NMR (400MHz, 0.1N NaOD) δ: 1.18-1.38 (2H, m), 1.41-1.55 (1H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 3.02-3.16 (1H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.78-3.85 (1H, m), 4.48-4.55 (0.5H, m), 4.65-4.73 (0.5H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 8.08 (1H, s).

融点: 114.8-126.6°C

元素分析値: C₂₅H₂₅F₃N₄O₄ · 1.25H₂Oとして

理論値: C, 57.19; H, 5.28; N, 10.67.

実測値: C, 57.18; H, 5.12; N, 10.61.

【0144】

[実施例8] 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [F2]

5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (316mg, 1.0mmol) のアセトニトリル懸濁液 (15ml) に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-メトキシ)フェニルメチル] ピロリジン [F2] (353mg, 1.15mmol) を加え、トリエチルアミン (3ml) 存在下、11時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去し、残留物をクロロホルム (50ml) に溶解した。これを10%クエン酸 (30ml×2) と飽和食塩水 (20ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物に濃塩酸 (3ml) を加え、室温で5分間攪拌した。この塩酸溶液をクロロホルム (20ml×3) で洗浄した後、氷冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とし、室温

で1時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.4に調整した後、クロロホルム(80ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物468mgを得た。これをメタノール-エタノールの混合溶媒から再結晶精製して、標記の化合物226mgを得た。

¹H-NMR(400MHz, 0.1N NaOD) δ: 1.05-1.48(4H, m), 2.19-2.38(1H, m), 3.05-3.58(5H, m), 3.52(3H, s), 3.72-3.80(1H, m), 4.52-4.60(0.5H, m), 4.70-4.79(0.5H, m), 6.65-6.80(2H, m), 6.94-7.10(2H, m), 8.12(1H, s).

融点: 251.1-253.2°C

元素分析値: C₂₅H₂₅F₃N₄O₄として

理論値: C, 59.76; H, 5.01; N, 11.15.

実測値: C, 59.89; H, 5.05; N, 11.12.

【0145】

[参考例13] 4-(R)-(2,4-ジフルオロ)フェニルカルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(5.50g, 19.9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(110ml)に窒素雰囲気下、2,4-ジフルオロプロモベンゼンから調製した1N 2,4-ジフルオロフェニルマグネシウムブロミド(54.3ml)を滴下した後、50°Cにて4時間攪拌した。反応液に、氷冷下1N塩酸(150ml)を加え酢酸エチル(150ml×2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル(2:1)から(1:1)で溶出し、淡黄色油状物として標記の化合物2.00g(29%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.55(3H, d, J=6.83Hz), 2.70-2.85(2H, m), 3.21(1H, t, J=9.

28 Hz), 3.71-3.75 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.52 (1H, q, $J=6.83$ Hz), 6.85-6.91 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.26-7.92 (5H, m), 7.94-7.97 (1H, m).

【0146】

[参考例14] 4-(R)-[1-アジド-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1]
、[F2]

4-(R)-[1-(2,4-ジフルオロ)フェニルカルボニル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (2.89 g, 8.78 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (332 mg, 8.77 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (80 ml \times 3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) から (1 : 2) で溶出し、無色油状物として合成中間体である 4-(R)-[1-(2,4-ジフルオロ)フェニル-1-ヒドロキシメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドンを 2.09 g (72%) 得た (1 : 1 の異性体混合物)。このうち 1.76 g (5.30 mmol) をジクロロメタン (35 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (1.04 ml, 7.46 mmol) とメタンスルホニルクロリド (492 μ l, 6.36 mmol) を加えた後、同温にて30分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 ml) と飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残留物を、N, N-ジメチルホルムアミド (17 ml) に溶解してアジ化ナトリウム (862 mg, 13.3 mmol) を加え、50°Cで14時間加熱した。氷冷後、反応液に水 (50 ml) を加え酢酸エチル (70 ml \times 2) で抽出し、有機層を水 (50 ml \times 3) 及び飽和食塩水 (150 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラム

クロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル（2：1）で溶出して、低極性の標記の化合物[F1]を913mg（40%）、続いて高極性の標記の化合物[F2]を894mg（39%）、各々無色油状物として得た。

[F1]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (3H, d, J=7.32Hz), 2.53-2.65 (3H, m), 2.86-2.91 (1H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 4.77 (1H, d, J=8.30Hz), 5.49 (1H, q, J=7.32Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.23-7.36 (6H, m).

[F2]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3H, d, J=7.32Hz), 2.17 (1H, dd, J=8.06, 16.85Hz), 2.31 (1H, dd, J=9.04, 16.85Hz), 2.61-2.67 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J=8.06, 10.25Hz), 3.29 (1H, dd, J=6.35, 10.25Hz), 4.75 (1H, d, J=9.28Hz), 5.49 (1H, q, J=7.32Hz), 6.65-6.91 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.26-7.36 (6H, m).

【0147】

[参考例15] 4-(R)-[1-第三級ブキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-アジド-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (913mg, 2.56mmol) のエタノール (20ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒（水分53.8%，900mg）を加え、室温で常圧にて1時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残留物を、ジクロロメタン (20ml) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (647μl, 2.82mmol) とトリエチルアミン (464μl, 3.33mmol) を加えて室温で2

4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）で溶出して、無色アモルファスとして標記の化合物[F1] 567mg (52%)を得た。

4-(R)-[1-アジド-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った(84%)。

[F1]；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.48 (3H, d, J=6.84Hz), 2.44-2.95 (5H, m), 4.78-4.80 (1H, m), 5.04-5.07 (1H, m), 5.49 (1H, q, J=6.84Hz), 6.78-6.87 (2H, m), 7.18-7.32 (6H, m)。

[F2]；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, d, J=7.33Hz), 2.08 (1H, dd, J=8.06, 17.09Hz), 2.22 (1H, dd, J=8.79, 17.09Hz), 2.65-2.67 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.25-3.29 (1H, m), 4.70-4.72 (1H, m), 4.99-5.01 (1H, m), 5.49 (1H, q, J=7.33Hz), 6.79-6.89 (2H, m), 7.26-7.37 (6H, m)。

【0148】

[参考例16] 3-(R)-[1-第三級ブキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]
ピロリジン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-第三級ブキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (560mg, 1.30mmol) のテトラヒドロフラン溶液(12ml) に窒素雰囲気下、氷冷にて1Mボラン-テトラヒドロフラン錯体(9.60ml) を滴下した後、室温で17時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残

留物を 80% 含水エタノール (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1 ml) 存在下、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧下留去して残留物にクロロホルム (30 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 ml) と飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。
n-ヘキサン：酢酸エチル (1:1) で溶出し、無色油状物として標記の化合物 4.85 mg (90%) を得た。

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F2] についても、同様に反応を行った (82%)。

[F1] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, d, J=6.84 Hz), 1.48 (9H, s), 1.67-1.69 (1H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.36-2.39 (1H, m), 2.57-2.59 (1H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 4.67-4.72 (1H, m), 6.35-6.39 (1H, m), 6.71-6.83 (2H, m), 7.22-7.36 (6H, m).

[F2] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, d, J=6.84 Hz), 1.48 (9H, s), 1.74-1.76 (1H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.19-2.23 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 3.14-3.17 (2H, m), 4.71-4.73 (1H, m), 6.68-6.70 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.26-7.34 (6H, m).

【0149】

[参考例17] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]ピロリジン [F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F

1] (243 mg, 0.58 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 245 mg) を加え、外温 50°C で加熱しながら常圧にて 2 時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、粗製の標記の化合物 200 mg を無色結晶として得た。これは、精製せずに次の反応に用いた。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F2] についても、同様に反応を行った。

【0150】

【実施例9】 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 [F1]

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (183 mg, 0.58 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10 ml) に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]ピロリジン [F1] (0.58 mmol) を加え、トリエチルアミン (0.5 ml) 存在下、15 時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム (50 ml) に溶解し、これを 10% クエン酸 (30 ml) と飽和食塩水 (20 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸 (5 ml) を加え、室温にてさらに 1 規定塩酸水溶液 (5 ml) を加えた後、クロロホルム (50 ml × 3) で洗浄し、不溶物をろ去した。この塩酸水溶液に 10 規定水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下にて加え液性をアルカリ性とし、室温で 1 時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに 1 N 塩酸を加え液性を pH 7.4 に調整した後、クロロホルム (80 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物を淡黄色結晶として得た。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物を 125 mg (42%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.51 (2H, m), 1.84-1.89 (1H, m), 2.28-2.29 (1H, m), 2.57-2.59 (1H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 4.13 (1H, d, J=9.28Hz), 4.79 (1H, brd, J=62.50Hz), 6.38 (1H, s), 6.79-6.91 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 8.51 (1H, s).

融点: 182-183°C

元素分析値: C₂₄H₂₁F₅N₄O₃・0.25H₂Oとして

理論値: C, 56.20; H, 4.22; N, 10.92.

実測値: C, 56.30; H, 4.39; N, 10.77.

【0151】

【実施例10】 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F2]

5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (158mg, 0.50mmol) のアセトニトリル懸濁液 (7ml) に 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2,4-ジフルオロ)フェニルメチル]ピロリジン [F2] (0.50mmol) を加え、トリエチルアミン (0.5ml) 存在下、15時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム (50ml) に溶解し、これを10%クエン酸 (30ml) と飽和食塩水 (20ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸 (5ml) を加え、室温にてさらに1規定塩酸水溶液 (5ml) を加えた後、クロロホルム (50ml × 3) で洗浄し、不溶物を濾去した。この塩酸水溶液に10規定水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下にて加え液性をアルカリ性とし、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH 7.4に調整した後、クロロホルム (80ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し

、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物を淡黄色結晶として得た。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物 165 mg (65%) を得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.53-1.60 (3H, m), 1.69-1.71 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 3.66-3.91 (5H, m), 4.08 (1H, d, J=9.76Hz), 4.83 (1H, br d, J=62.75Hz), 6.42 (1H, s), 6.80-6.93 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 8.54 (1H, s).

融点: 218-220°C (分解)

元素分析値: C₂₄H₂₁F₅N₄O₃ として

理論値: C, 56.69; H, 4.16; N, 11.02.

実測値: C, 56.20; H, 4.22; N, 10.92.

【0152】

[参考例18] 4-(R)-(2-フリル)カルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

N-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド (8.30 g, 30.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (160 ml) に窒素雰囲気下、フランから調整した 0.5 N 2-フリルマグネシウムブロミド (180 ml) を滴下した後、30分間攪拌した。反応液に、冰冷下、1 N 塩酸 (200 ml) を加え酢酸エチル (200 ml × 2) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (1:1) から (1:2) で溶出し、淡黄色油状物として標記の化合物を 3.94 g (46%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.55 (3H, d, J=6.84Hz), 2.72-2.87 (2H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J=6.83, 9.77Hz), 3.80-3.89 (1H, m), 5.53 (1H, q, J=6.84Hz), 6.57 (1H, dd, J=1.46, 3.42Hz), 7.18-7.38 (6H, m), 7.

6.0 (1H, d, J=0.98Hz).

【0153】

[参考例19] 4-(R)-[1-アミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン【F1】、【F2】

4-(R)-(2-フリル)カルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (3.90g, 13.8mmol) のメタノール (80ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (522mg, 13.8mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え室温で30分間攪拌した後、クロロホルム (100ml×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。トルエン：酢酸エチル (1:2) で溶出し、無色油状物の合成中間体4-(R)-[1-(2-フリル)-1-ヒドロキシメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドンを3.64g (12.7mmol) 得た (1:1の異性体混合物)。これをジクロロメタン (90ml) 溶液とし、氷冷下、トリエチルアミン (5.97ml, 42.8mmol) とメタンスルホニルクロリド (2.83ml, 36.7mmol) を加えた後、室温にて24時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100ml) と飽和食塩水 (100ml) で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (45ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (4.97g, 76.45mmol) を加え、50°Cで3時間加熱した。氷冷後、反応液に水 (100ml) を加え酢酸エチル (100ml×2) で抽出し、有機層を水 (80ml×3) 及び飽和食塩水 (100ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (2:1) から (1:1) で溶出し、無色油状物の合成中間体4-(R)-[1-アジド-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドンを4.02g (12.7mmol) 得た (1:1の異性体混合物)。これをエタノール (100ml) 溶液とし、10%パラジウム炭素触媒 (水分 53.8%, 4.80m

g) を加え、室温で常圧にて2時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール（98：2）から（95：5）で溶出して、低極性の標記の化合物[F2]を1.42g（39%）、続いて高極性の標記の化合物[F1]を1.75g（49%）、各々無色油状物として得た。

[F1]：

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3H, d, J=6.84Hz), 2.47-2.65 (3H, m), 2.93-2.91 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J=5.86, 9.76Hz), 3.87 (1H, d, J=6.84Hz), 5.46 (1H, q, J=6.84Hz), 6.14 (1H, d, J=2.93Hz), 6.29-6.31 (1H, m), 7.26-7.34 (6H, m).

[F2]：

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (3H, d, J=7.32Hz), 2.28 (1H, dd, J=7.81, 17.09Hz), 2.41 (1H, dd, J=8.79, 17.09Hz), 2.54-2.59 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=8.30, 10.01Hz), 3.32 (1H, dd, J=6.35, 10.01Hz), 3.79 (1H, d, J=8.30Hz), 5.48 (1H, q, J=7.32Hz), 6.13 (1H, d, J=2.93Hz), 6.30 (1H, dd, J=1.96, 2.93Hz), 7.26-7.36 (6H, m).

【0154】

[参考例20] 4-(R)-[1-第三級ブキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン
[F1]、[F2]

4-(R)-[1-アミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (2.00g, 7.03mmol) のジクロロメタン(40ml) 溶液に二炭酸ジ第三級ブチル(1.95ml, 8.44mmol) とトリエチルアミン(1.38ml, 9.84mmol) を

加え室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）で溶出して、無色アモルファスとして標記の化合物[F1]を2.32g（86%）得た。

4-(R)-[1-アミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った（78%）。

[F1]；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 1.47 (3H, d, J=7.32Hz), 2.43 (1H, dd, J=7.08, 17.33Hz), 2.56 (1H, dd, J=9.04, 17.33Hz), 2.44-2.77 (1H, m), 2.97-2.99 (1H, m), 3.12-3.14 (1H, m), 4.82-4.92 (2H, m), 5.47 (1H, q, J=7.32Hz), 6.18 (1H, d, J=3.41Hz), 6.29-6.31 (1H, m), 7.26-7.33 (6H, m).

[F2]；

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.49 (3H, d, J=6.84Hz), 2.27 (1H, dd, J=7.32, 17.09Hz), 2.41 (1H, dd, J=8.79, 17.09Hz), 2.67-2.69 (1H, m), 3.05-3.06 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J=5.86, 10.25Hz), 4.75-4.84 (2H, m), 5.47 (1H, q, J=6.84Hz), 6.21 (1H, s), 6.31 (1H, dd, J=1.95, 2.93Hz), 7.26-7.36 (6H, m).

【0155】

[参考例21] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル] ピロリジン[F1]
]、[F2]

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (2.

0.3 g, 5.28 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) に窒素雰囲気下、氷冷にて 1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (14.8 ml) を滴下した後、室温で 17 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物を 80% 含水エタノール (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1 ml) 存在下、1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧下留去し残留物にクロロホルム (100 ml) を加え、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 ml) と飽和食塩水 (80 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルムからクロロホルム：メタノール (97:3) で溶出し、白色結晶として標記の化合物 1.54 g (79%) を得た。

4-(R)-[1-第三級ブキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F2] についても、同様に反応を行った (63%)。

[F1] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (3H, d, J = 6.84 Hz), 1.47 (9H, s), 1.67-1.73 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.25-2.31 (3H, m), 2.45-2.47 (1H, m), 2.60-2.62 (1H, m), 2.76-2.78 (1H, m), 3.13-3.15 (1H, m), 4.60-4.62 (1H, m), 5.64-5.66 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.27 (1H, dd, J = 1.965, 2.93 Hz), 7.22-7.31 (6H, m).

[F2] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (3H, d, J = 6.34 Hz), 1.46 (9H, s), 1.63-1.65 (1H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.30-2.59 (4H, m), 2.85-2.87 (1H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 4.60-4.62 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.22 (1H, dd, J = 1.95, 2.93 Hz), 7.23-7.32 (6H, m).

【0156】

[参考例22] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン [F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F1] (658mg, 1.77mmol) のジクロロエタン溶液 (15ml) に窒素雰囲気下、冰浴にてベンジルクロロホルムート (761μl, 5.31mmol) を滴下した後、30時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルムからクロロホルム：メタノール (97:3) で溶出し、白色結晶として標記の化合物を526mg (74%) 得た。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F2] についても、同様に反応を行った (定量的)。

[F1] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.76-1.87 (1H, m), 2.03-2.05 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.32-3.59 (2H, m), 4.70-4.72 (1H, m), 4.92-4.94 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.31 (1H, s), 7.26-7.38 (6H, m).

[F2] :

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 1.58-1.61 (1H, m), 1.84-1.86 (1H, m), 2.26-2.29 (1H, m), 3.24-3.34 (2H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 4.76-4.78 (1H, m), 4.89-4.91 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.30 (1H, s), 7.26-7.36 (6H, m).

【0157】

[参考例23] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]ピロリジン[F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン[F1] (507mg, 1.37mmol) のエタノール(10ml) 溶液に10%パラジウム炭素触媒(水分53.8%, 500mg)を加え、室温下、常圧にて4時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下留去して、粗製の標記の化合物358mgを無色結晶として得た。これは、精製せずに次の反応に用いた。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン[F2]についても、同様に反応を行った。

【0158】

[実施例11] 5-アミノ-7-(3-(R)-3-[1-アミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F1]

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(316mg, 1.00mmol)のアセトニトリル懸濁液(10ml)に3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]ピロリジン[F1] (1.30mmol)を加え、トリエチルアミン(0.5ml)存在下、19時間加熱還流した。冷後、反応液の溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム(150ml)に溶解し、これを10%クエン酸(80ml)と飽和食塩水(80ml)で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸(10ml)を加え、室温にてさらに1規定塩酸水溶液(5ml)を加えた後、クロロホルム(50ml×4)で洗浄し、不溶物をろ去した。この塩酸水溶液に氷冷下にて10規定水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とし、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、

濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.4に調整した後、クロロホルム(150ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物を淡黄色結晶として得た。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物294mg(64%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, 0.1NNaOD) δ: 1.34-1.56(3H, m), 2.35-2.39(1H, m), 2.06-2.08(1H, m), 3.18-3.20(2H, m), 3.40-3.42(1H, m), 3.48-3.50(1H, m), 3.58-3.60(1H, m), 3.69(1H, d, J=9.28Hz), 4.76(1H, br. d, J=62.50Hz), 6.18(1H, d, J=3.42Hz), 6.34(1H, s), 7.37(1H, s), 8.07(1H, s).

融点: 188-189°C

元素分析値: C₂₂H₂₁F₃N₄O₄として

理論値: C, 57.14; H, 4.58; N, 12.12.

実測値: C, 57.14; H, 4.78; N, 12.07.

【0159】

[実施例12] 5-アミノ-7-(3-(R)-3-[1-アミノ-1-(2-フリル)メチル]-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F2]

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(215mg, 0.681mmol)のアセトニトリル懸濁液(10ml)に3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(2-フリル)メチル]ピロリジン[F2](0.749mmol)を加え、トリエチルアミン(0.5ml)存在下、19時間加熱還流した。冷後、反応液の溶媒を減圧下留去した。残留物をクロロホルム(150ml)に溶解し、これを10%クエン酸(80ml)と飽和食塩水(80ml)で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物に氷冷下、濃塩酸(10ml)を加え、室温にて

さらに1規定塩酸水溶液(5ml)を加えた後、クロロホルム(50ml×4)で洗浄し、不溶物をろ去した。この塩酸水溶液に氷冷下にて10規定水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とし、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.4に調整した後、クロロホルム(150ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して粗製の標記の化合物を淡黄色結晶として得た。これをエタノールから再結晶精製して、標記の化合物120mg(38%)を得た。

¹H-NMR(400MHz, 0.1N NaOD) δ: 1.24-1.43(3H, m), 1.57-1.59(1H, m), 2.27-2.29(1H, m), 3.27-3.29(1H, m), 3.35-3.37(1H, m), 3.51-3.56(3H, m), 3.63(1H, d, J=8.79Hz), 4.79(1H, br. d, J=62.99Hz), 6.13(1H, d, J=2.93Hz), 6.31(1H, s), 7.34(1H, s), 8.09(1H, s).

融点: 187-188°C

元素分析値: C₂₂H₂₁F₃N₄O₄·0.5H₂Oとして

理論値: C, 56.05; H, 4.70; N, 11.88.

実測値: C, 56.06; H, 4.89; N, 11.62.

【0160】

[参考例24] 4-(R)-(チアゾール-2-イル)カルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン

2-ブロモチアゾール(4.92g, 30.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(200ml)に窒素雰囲気、-78°C下、n-ブチルリチウム(20.4ml, 30.0mmol, 1.47Mヘキサン溶液)を10分間かけて滴下後、同温で1時間攪拌する。これにN-メチル-N-メトキシ-1-[1-(R)-フェニルエチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(6.91g, 25.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)を10分間かけて滴下した後、-78°Cで30分間、氷冷で1時間攪拌した。反応液に、氷冷下1N塩酸(150ml)を加え酢酸エチル(100ml×2)で抽出し、有機層を

飽和食塩水 (300 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) で溶出して、標記の化合物を 2.70 g (36%) 淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.55 (3H, d, J = 7.32 Hz), 2.04 – 2.92 (2H, m), 3.33 – 3.38 (1H, m), 3.63 – 3.68 (1H, m), 4.26 – 4.35 (1H, m), 5.53 (1H, q, J = 7.32 Hz), 7.27 – 7.38 (5H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.93 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.93 Hz) .

【0161】

[参考例25] 4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F2]

4-(R)-[チアゾール-2-イル]カルボニル-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン (3.24 g, 10.80 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (409 mg) を加え、同温で30分間攪拌した。反応液に氷冷下、10%クエン酸 (50 ml) を加えエタノールを減圧下留去した後、クロロホルム (80 ml × 2) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して、低極性の標記の化合物 [F1] 1.28 g (39%) を淡黄色結晶として得、続いて高極性の標記の化合物 [F2] 1.38 g (42%) を淡黄色油状物として得た。

[F1] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (3H, d, J = 7.32 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 9.77, 7.09 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 7.32, 7.09 Hz), 2.73 – 2.83 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J = 10.26, 8.30 Hz), 3.40 (1H

d d, J = 10. 26, 6. 34 Hz), 3. 55 (1H, d, J = 5. 37
z), 4. 98 (1H, t, J = 5. 37 Hz), 5. 46 (1H, q, J =
3. 2 Hz), 7. 26-7. 35 (6H, m), 7. 73 (1H, d, J =
9. 3 Hz).
^{2]} ;

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1. 48 (3H, d, J = 6,
²), 2. 49 (2H, d, J = 8. 30 Hz), 2. 79-2. 88 (
²), 2. 96-3. 01 (1H, m), 3. 38 (1H, dd, J = 9
⁵. 86 Hz), 4. 97 (1H, dd, J = 5. 37, 4. 96 Hz
⁷ (1H, br s), 5. 43 (1H, q, J = 6. 84 Hz), 7
³² (6H, m), 7. 66 (1H, d, J = 3. 42 Hz).
⁶²]

4-(R)-[1-アジド-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1
フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1]、[F
1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (1. 21 g, 4
1-ヒドロキシ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1
フェニルエチル]-2-ピロリドン [F1] (1. 21 g, 4
1-ジクロロメタン (20 ml) 溶液に、冰冷下、トリエチルア
ヒメタンスルホニルクロリド (341 μl, 4. 40 mmol)
で1時間攪拌した。反応液に冰冷下10%クエン酸 (30
ml) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、
チルホルムアミド (30 ml) に溶解してアジ化ナトリ
ウム (30 ml) を加え、60°Cで15時間加熱した。放
1) を加え酢酸エチル (80 ml × 3) で抽出し、有
1) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
カゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘ
から (1:3) で溶出して、標記の化合物 1, 2
物として得た。

4-(R)-[1-ヒドロキシ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った(85%)。

[F1] :

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.52(3H, d, J=7.32Hz), 2.37(1H, dd, J=7.32, 7.09Hz), 2.52(1H, dd, J=8.79, 7.09Hz), 2.84-2.96(1H, m), 3.13(1H, dd, J=10.25, 8.30Hz), 3.36(1H, dd, J=10.25, 6.35Hz), 4.81(1H, d, J=7.81Hz), 5.48(1H, q, J=7.32Hz), 7.26-7.37(5H, m), 7.39(1H, d, J=3.42Hz), 7.81(1H, d, J=3.42Hz).

[F2] :

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.48(3H, d, J=7.32Hz), 2.60(2H, d, J=7.81Hz), 2.82-2.91(1H, m), 3.05(1H, dd, J=10.25, 8.30Hz), 3.22(1H, dd, J=10.25, 5.86Hz), 4.81(1H, d, J=7.81Hz), 5.48(1H, q, J=7.32Hz), 7.25-7.34(5H, m), 7.38(1H, d, J=3.41Hz), 7.80(1H, d, J=3.41Hz).

【0163】

[参考例27] 4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-アジド-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1](1.18g, 3.60mmol)のエタノール(50ml)溶液に10%パラジウム炭素触媒(水分53.8%, 1.20g)を加え、室温で常圧にて3時間接触水素添加を行った。反応液をろ過し、減圧下溶媒を留去した。残留物を、ジクロロメタン(30m

1) に溶解し、二炭酸ジ第三級ブチル (1. 179 g) とトリエチルアミン (1 ml) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (50 ml) を加え、これを 10% クエン酸 (80 ml)、水 (80 ml) で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル (1:3) で溶出して、標記の化合物 1. 205 g (83%) を無色アモルファスとして得た。

4-(R)-[1-アジド-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン [F 2] についても、同様に反応を行った (75%)。

[F 1] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.51 (3H, d, J = 6.84 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 17.09, 7.82 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 17.09, 9.28 Hz), 2.83-2.95 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 9.77, 8.30 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 9.77, 6.84 Hz), 5.04-5.09 (1H, m), 5.19-5.26 (1H, m), 5.48 (1H, q, J = 6.84 Hz), 7.26-7.35 (6H, m), 7.73 (1H, d, J = 2.93 Hz) .

[F 2] :

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (3H, d, J = 7.33 Hz), 1.45 (9H, s), 2.42 (1H, dd, J = 17.09, 6.84 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 17.09, 9.28 Hz), 2.90-3.00 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J = 9.76, 8.79 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 9.76, 5.85 Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 5.38-5.46 (1H, m), 5.45 (1H, q, J = 7.33 Hz), 7.25-7.34 (6H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.92 Hz) .

[0164]

[参考例 28] 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(

チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン[F1]、[F2]

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F1] (1.084 g, 2.70 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に窒素雰囲気下、氷冷下にて 1M ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (8.1 ml) を滴下した後、室温で 14 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物に 80% 含水エタノール (20 ml)、トリエチルアミン (4 ml) を加え、4 時間加熱還流した。放冷後溶媒を減圧下留去し、残留物にクロロホルム (30 ml) を加え、これを水 (10 ml) と飽和食塩水 (10 ml) で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム:メタノール (20:1) から溶出して、標記の化合物 984 mg (94%) を無色油状物として得た。

4-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)フェニルメチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]-2-ピロリドン[F2]についても、同様に反応を行った (85%)。

[F1] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J=6.35 Hz), 1.51 (9H, s), 1.58-1.71 (2H, m), 1.76-1.89 (1H, m), 2.02-2.30 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 4.82-4.90 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=3.42 Hz), 7.20-7.32 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=3.42 Hz).

[F2] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (3H, d, J=6.35 Hz), 1.52 (9H, s), 1.68-1.82 (2H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 3.03-3.21 (2H, m).

H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 6.64-6.73 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=3.41 Hz), 7.22-7.32 (5H, m), 7.70 (1H, d, J=3.41 Hz).

【0165】

【参考例29】 3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン [F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F1] (852 mg, 2.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 ml) に窒素雰囲気下、氷冷にてベンジルクロロホルム (628 μ l, 4.40 mmol) を滴下した後、16時間加熱還流した。放冷後、反応液にクロロホルム (50 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン:酢酸エチル (1:1) で溶出して、標記の化合物 646 mg (70%) を無色油状物として得た。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-[1-(R)-フェニルエチル]ピロリジン [F2] についても、同様に反応を行った (83%)。

[F1] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 1.65-1.84 (1H, m), 1.84-2.00 (1H, m), 2.75-2.91 (1H, m), 3.22-3.39 (2H, m), 3.47-3.68 (2H, m), 4.98-5.12 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.53-5.62 (1H, m), 7.24-7.35 (6H, m), 7.71 (1H, d, J=3.42 Hz).

[F2] ;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 1.74-1.91 (1H, m), 1.95-2.09 (1H, m), 2.76-2.

8.9 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 4.97-5.09 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.38-5.47 (1H, m), 7.25-7.35 (6H, m), 7.71 (1H, d, J=3.42 Hz).

【0166】

【参考例30】 3-(R)-[1-アミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]ピロリジン二トリフルオロ酢酸塩[F1]、[F2]

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン[F1] (4.80 mg, 1.15 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) を加え、室温で1時間攪拌後17時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去し、残留物にトルエン (1.0 ml) を加えた。再び減圧下溶媒を留去して、粗製の標記の化合物を4.73 mg (定量的) 無色油状物として得た。これは、精製せず次の反応に用いた。

3-(R)-[1-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]-1-ベンジルオキシカルボニルピロリジン[F2]についても、同様に反応を行った。

【0167】

【実施例13】 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F1]

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (2.53 mg, 0.8 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (1.0 ml) に3-(R)-[1-アミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]ピロリジン二トリフルオロ酢酸塩[F1] (4.73 mg, 1.15 mmol) を加え、トリエチルアミン (3 ml) 存在下、18時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去して残留物に濃塩酸 (1.5 ml) を加え、室温で5分間攪拌した。

この塩酸溶液をクロロホルム (20 ml × 3) で洗浄した後、冰冷下、30%水酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とした。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH 7.6に調整した後、クロロホルム (100 ml × 3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノールから2度再結晶精製して、標記の化合物73mg (19%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400MHz, O. 1 N NaOD) δ : 1.46-1.62 (2H, m), 1.74-1.86 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.51-3.88 (5H, m), 4.85-4.92 (0.5H, m), 5.01-5.08 (0.5H, m), 5.15 (1H, d, J=9.27Hz), 7.50 (1H, d, J=3.42Hz), 7.72 (1H, d, J=3.42Hz), 8.19 (1H, s).

融点: 237.2-241.6°C (分解)

元素分析値: C₂₁H₂₀F₃N₅O₃S · 1.25H₂Oとして

理論値: C, 50.25; H, 4.52; N, 13.95.

実測値: C, 50.10; H, 4.52; N, 14.09.

【0168】

[実施例14] 5-アミノ-7-[3-(R)-3-(1-アミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル)-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸[F2]

5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 (253mg, 0.8mmol) のアセトニトリル懸濁液 (10ml) に3-(R)-[1-アミノ-1-(チアゾール-2-イル)メチル]ピロリジンニトリフルオロ酢酸塩 [F2] (473mg, 1.15mmol) を加え、トリエチルアミン (3ml) 存在下、18時間加熱還流した。放冷後、反応液の溶媒を減圧下留去して残留物に濃塩酸 (15ml) を加え、室温で5分間攪拌した。この塩酸溶液をクロロホルム (20ml × 3) で洗浄した後、冰冷下、30%水

酸化ナトリウム水溶液を加え液性をアルカリ性とした。この懸濁液に、濃塩酸ならびに1N塩酸を加え液性をpH7.6に調整した後、クロロホルム(100mL×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。これをエタノールから2度再結晶精製して、標記の化合物113mg(29%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(400MHz, O.1NNaOD) δ: 1.46-1.62(2H, m), 1.74-1.86(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.73-2.85(1H, m), 3.58-3.88(5H, m), 4.84-4.92(0.5H, m), 5.01-5.08(0.5H, m), 5.15(1H, d, J=9.27Hz), 7.50(1H, d, J=3.42Hz), 7.72(1H, d, J=3.42Hz), 8.19(1H, s).

融点: 236.4-239.8°C(分解)

元素分析値: C₂₁H₂₀F₃N₅O₃S·1.0H₂Oとして

理論値: C, 50.70; H, 4.46; N, 14.08.

実測値: C, 50.90; H, 4.42; N, 14.16.

【0169】

本発明化合物の抗菌活性の測定方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果をMIC(μg/mL)で次の表に示す。なお、本発明化合物のMIC値の比較として、レボフロキサシン(LVFX)、シプロフロキサシン(CPFX)およびWO9623782に記載されている5-アミノ-7-[3-(R)-[1-(S)-アミノエチル]ピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-[2-(S)-フルオロ-1-(R)-シクロプロピル]-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸(対照薬1)のMIC値を併せて示す。

【0170】

【表2】

抗菌活性(最小発育阻止濃度μg/mL)

抗菌活性(最小発育阻止濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌\化合物(実施例番号)	1	2	3	4	5	6	8	10
<i>E. coli</i> NIHJ	≤ 0.003							
<i>S. flexneri</i> 2A 5503	0.006	≤ 0.003						
<i>Pr. vulgaris</i> 08601	0.1	0.025	0.025	0.013	0.013	0.1	0.2	0.1
<i>K. pneumoniae</i> TYPE I	0.05	0.013	0.025	0.025	0.013	0.05	0.05	0.013
<i>Str. marcescens</i> 10100	0.1	0.05	0.05	0.025	0.025	0.1	0.2	0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> 32104	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
<i>Ps. aeruginosa</i> 32121	0.1	0.025	0.05	0.05	0.025	0.1	0.1	0.1
<i>X. maltophilia</i> IID 1275	0.1	0.025	0.025	0.05	0.025	0.1	0.2	0.05
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤ 0.003							
<i>S. epidermidis</i> 58500	≤ 0.003							
<i>Str. pyogenes</i> Q-36	0.013	≤ 0.003						
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	0.05	0.008	0.013	0.008	0.008	0.025	0.025	0.025
<i>S. aureus</i> 870307	0.025	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003	0.013	0.013	0.008
<i>Str. pneumoniae</i> J24	0.008	≤ 0.003						

【0171】

【表3】

菌\化合物(実施例番号)	11	12	LVFX	CPFX	对照薬1
<i>E. coli</i> NIHJ	≤0.003	≤0.003	0.013	≤0.003	0.006
<i>S. flexneri</i> 2A 5503	≤0.003	≤0.003	0.025	0.006	0.006
<i>Pt. vulgaris</i> 08601	0.05	0.013	0.13	≤0.003	0.013
<i>K. pneumoniae</i> TYPE I	0.025	0.025	0.1	0.025	0.05
<i>Ser. marcescens</i> 10100	0.05	0.025	0.1	0.025	0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> 32104	0.2	0.1	0.2	0.05	0.1
<i>Ps. aeruginosa</i> 32121	0.05	0.05	0.1	0.025	0.05
<i>X. maltophilia</i> IID 1275	0.05	0.05	0.39	0.78	0.2
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤0.003	≤0.003	0.2	0.1	≤0.003
<i>S. epidermidis</i> 56500	≤0.003	≤0.003	0.39	0.2	≤0.003
<i>Str. pyogenes</i> Q-36	0.013	≤0.003	0.2	1.56	≤0.003
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	0.025	0.006	0.78	0.78	0.025
<i>S. aureus</i> 870307	0.025	≤0.003	>6.25	3.13	0.025
<i>Str. pneumoniae</i> J24	0.006	≤0.003	0.78	0.1	≤0.003

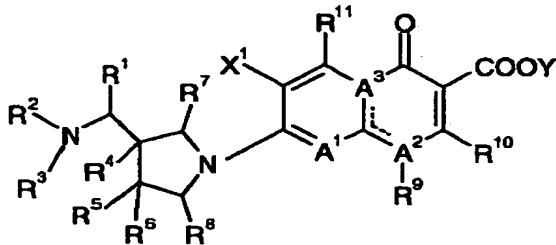
【0172】

【発明の効果】

本願発明化合物は、置換基R¹が芳香族置換基である下記式

【0173】

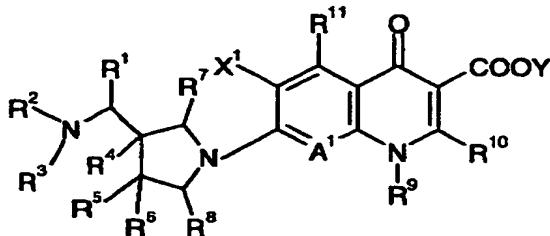
【化64】



で表わされるキノロン化合物であり、さらに、下記式

【0174】

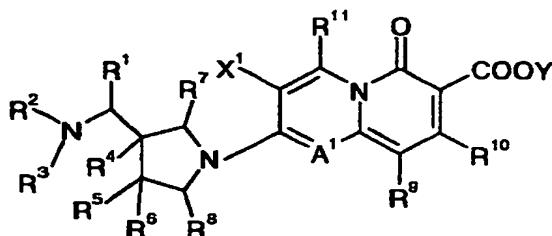
【化65】



または下記式

【0175】

【化66】



で表わされるキノロン化合物であって、グラム陰性菌およびグラム陽性菌、さらには各種の耐性菌に対して優れた抗菌力を有し、抗菌化合物として有用である。

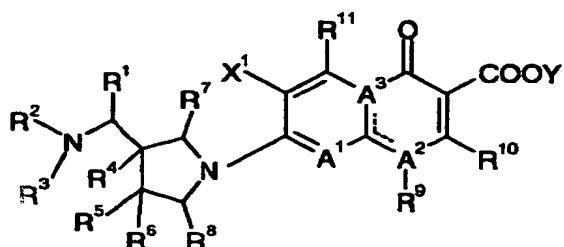
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 耐性菌を含む各種の菌に対し強力な抗菌力を有するキノロン誘導体を提供する。

【解決手段】 置換基R¹が、置換基を有していてもよい芳香族置換基である下記式の化合物、その塩、それらの水和物。

【化1】



式中、R²、R³：水素原子、アルキル基；R⁴、R⁵、R⁶：水素原子、水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アルキル基、アルコキシル基、アルキルチオ基；R⁷、R⁸：水素原子、アルキル基；R⁹：アルキル基、アルケニル基、ハロゲノアルキル基、環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、炭素数1から6のアルコキシル基、アルキルアミノ基；R¹⁰：水素原子、アルキルチオ基；R¹¹：水素原子、アミノ基、水酸基、チオール基、ハロゲノメチル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基；X¹：ハロゲン原子、水素原子；A¹：窒素原子、C-X²；X²：水素原子、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲノメチル基、ハロゲノメトキシル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基；A²、A³：>C=C(-A¹=)-N(-R⁹)-、>N-C(-A¹=)=C(-R⁹)-；R¹⁰とR⁹、R⁹とX²は、環状構造となるように一体化してよい；Y：水素原子、エステル形成基

【選択図】 なし

出願人履歴情報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日 1990年 8月28日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏 名 第一製薬株式会社